

Aus der Augenklinik  
des Dietrich-Bonhoeffer-Klinikums Neubrandenburg  
Akademisches Lehrkrankenhaus der Universität Greifswald

# Langzeitergebnisse mit dem suprachoroidalen Implantat (CyPass-Stent) in der Glaukombehandlung

Bewertung der Sicherheit und Wirksamkeit des  
CyPass-Stents nach fünf Jahren

**Dissertation zur Erlangung des Grades eines Doktors der Medizin  
der Medizinischen Fakultät**

der UNIVERSITÄT DES SAARLANDES

2021

vorgelegt von: Ahmed Medra

geb. am: 27. Mai 1986 in Beheira, Ägypten

TAG DER PROMOTION: 26. Oktober 2021

DEKAN: Univ.-Prof. Dr. Michael D. Menger

BERICHTERSTATTER: Prof. Dr. med. Helmut Höh  
Prof. Dr. med. Berthold Seitz

Meiner Familie  
gewidmet

# Inhaltsverzeichnis

1. ZUSAMMENFASSUNG.....	6
2. EINLEITUNG.....	10
2.1. <i>Glaukom</i> .....	10
2.2. <i>MIGS (Micro Invasive Glaucoma Surgery)</i> .....	10
2.3. <i>Der CyPass-Mikrostent</i> .....	11
2.3.1. Prinzip.....	11
2.3.2. Design.....	12
2.3.3. Operatives Verfahren.....	14
2.4. <i>Fragestellung</i> .....	16
3. MATERIAL UND METHODE.....	17
3.1. <i>Patienten und Untersuchungszeitraum</i> .....	17
3.2. <i>Einschlusskriterien</i> .....	17
3.3. <i>Ausschlusskriterien</i> .....	17
3.4. <i>Studiendesign</i> .....	17
3.5. <i>Screening</i> .....	18
3.6. <i>Retrospektive Datenerhebung</i> .....	20
3.7. <i>Prospektive Datenerhebung</i> .....	20
3.8. <i>Auswertung</i> .....	25
4. ERGEBNISSE .....	27
4.1. <i>Studienpopulation</i> .....	27
4.2. <i>Demographische Daten</i> .....	29
4.3. <i>Augeninnendruckregulierung</i> .....	30
4.4. <i>Medikamentöse Therapie</i> .....	33
4.5. <i>Visusverlauf</i> .....	34
4.6. <i>Gesichtsfeld</i> .....	36
4.7. <i>Papillenvermessung mittels Heidelberg Retina Tomograph II (HRT II):</i> .....	40
4.8. <i>Nervenfaserdickenmessung mittels OCT</i> .....	44
4.9. <i>Sickerkissenverlauf</i> .....	48
4.10. <i>Hornhautdicke</i> .....	49
4.11. <i>Gonioskopische Befunde</i> .....	50
4.12. <i>Ophthalmologische Voroperationen</i> .....	51
4.13. <i>Korrelationen</i> .....	52
4.14. <i>Unerwünschte Ereignisse</i> .....	58
4.14.1. Intraoperative Komplikationen .....	58
4.14.2. Frühpostoperative Komplikationen.....	59
4.14.3. Langzeitkomplikationen .....	60
<b>4.14.3.1. Irissynechien</b> .....	60
<b>4.14.3.2. Endothelzellzahl</b> .....	61
5. DISKUSSION.....	63
5.1. <i>Studienpopulation</i> .....	64
5.2. <i>Augeninnendruckregulierung</i> .....	65
5.3. <i>Medikamentöse Therapie</i> .....	67
5.4. <i>Visusverlauf</i> .....	68
5.5. <i>Gesichtsfeld</i> .....	69
5.6. <i>Papillenvermessung mittels Heidelberg Retina Tomograph II (HRT II):</i> .....	70
5.7. <i>Nervenfaserdickenmessung mittels OCT:</i> .....	70
5.8. <i>Sickerkissenverlauf:</i> .....	71
5.9. <i>Einflussfaktoren für OP-Erfolg</i> .....	71
5.10. <i>Sicherheit des CyPass-Stents:</i> .....	73
5.10.1. Intraoperative Komplikationen .....	73
5.10.2. Postoperative Komplikationen.....	73
6. FAZIT DER STUDIE .....	75
7. MARKTRÜCKZUG.....	76
8. LITERATURVERZEICHNIS.....	78

9. PUBLIKATIONEN ZUM CYPASS-STENT .....	82
a) <i>Publikationen mit Peer-Review</i> .....	82
b) <i>Weitere Publikationen</i> .....	82
10. WISSENSCHAFTLICHE VORTRÄGE ZUM CYPASS-STENT .....	83
11. DANK .....	84
12. LEBENSLAUF .....	85

# **1. Zusammenfassung**

Der Grund für diese Arbeit war das Fehlen aktueller Langzeitdaten zu Wirksamkeit und Sicherheit des CyPass-Mikrostents im klinischen Alltag (sog. Real-Life-Bedingungen). Diese Studie wurde auf die Bewertung des CyPass-Mikrostents als alleiniges Operationsverfahren fokussiert. CyPass-Implantationen in Kombination mit einer Katarakt-Operation sind nicht Gegenstand dieser Arbeit.

Auch wenn der CyPass-Stent jetzt nicht mehr verfügbar ist, sind die Ergebnisse dieser Studie ein wichtiger Baustein für die künftige Entwicklung bzw. Weiterentwicklung eines intraokularen Implantats, das den suprachoroidalen Abflussweg nutzt. Aktuell befinden sich einige Implantate in der Vor-Zulassungsphase, wie zum Beispiel der iStent-Supra® (Glaukos, California, USA) und der MINInject™ (iSTAR Medical, Wavre, Belgien). Daher ist die Kenntnis der bisher im klinischen Alltag gesammelten Erfahrungen für die Zukunft wichtig, auch wenn die Funktionsweisen der verschiedenen Implantate etwas unterschiedlich sein mögen.

## **PATIENTEN UND DATEN**

Alle 192 Patienten, die im Zeitraum von März 2009 bis Dezember 2014 im Rahmen der chirurgischen Glaukombehandlung eine CyPass-Stent-Implantation ohne Kombination mit einer Katarakt-Operation erhalten hatten, stellen die Studienpopulation dar (238 Augen). Bei allen diesen Patienten bestand die Indikation zur Durchführung eines drucksenkenden Eingriffs. Aus diesem Grund waren sie uns auch zugewiesen worden.

Die statistische Auswertung der Daten des Studienkollektivs (n=238) zeigt, dass das Risiko eines Therapiemisserfolgs statistisch signifikant mit dem Patientenalter bei der Operation sowie mit der Anzahl der Glaukom-Voroperationen korreliert. Je jünger der Patient war, desto höher war das Risiko eines Therapieversagens (Spearman:  $R=-0,147$ ;  $p=0,023$ ;  $n=238$ ). Auch bei Augen, die bereits vor der CyPass-Stent-Implantation einen anderen drucksenkenden Eingriff erhalten hatten, wurde ein höheres Risiko eines Therapieversagens nachgewiesen (Spearman:  $R=0,122$ ;  $p=0,061$ ;  $n=238$ ).

Zum Zeitpunkt des Studienbeginns bereits bekannte „Therapieversager“ (84 Patienten, 86 Augen; 36% von 238 Augen) - das sind Patienten, bei denen zwischenzeitlich ein weiterer drucksenkender Zweiteingriff erforderlich geworden war, wurden nicht mehr zur Nachuntersuchung eingeladen. Die restlichen 108 Patienten (152 operierte Augen) wurden zu einer einmaligen 5-Jahres-Untersuchung eingeladen. Im Rahmen dieser Arbeit konnten die Langzeitdaten von 75 Augen gewonnen und ausgewertet werden. Die in den Patientenakten vorhandenen präoperativen Daten sowie die Daten zwischenzeitlicher Verlaufskontrollen wurden, soweit vorhanden, mit den Daten der 5-Jahres-Untersuchung zusammengeführt und gemeinsam ausgewertet. Angelehnt an der Klassifikation nach Hodapp wurde das Glaukomstadium anhand einer Kombination aus Mean Deviation (MD-Wert) und der Anzahl der zentralen Skotome im Gesichtsfeld in 3 Stufen eingestuft. Wir haben auf dieser Basis 26

Augen (34,7%; n=75) mit mildem Glaukom, 16 Augen (21,3%; n=75) mit moderatem Glaukom und 33 Augen (44%; n=75) mit fortgeschrittenem Glaukom klassifiziert.

Das durchschnittliche Patientenalter lag bei der 5-Jahres-Untersuchung bei 73,2 Jahren. Die demographischen Daten sind ähnlich wie in vergleichbaren Glaukom-Studien. Die durchschnittliche Nachbeobachtungsdauer lag bei einem Median-Wert von 5,1 Jahren (Mittelwert = 4,9 Jahre).

## **EFFEKTIVITÄT**

Um die Effektivität des CyPass-Stents zu beurteilen haben wir den Augeninnendruckverlauf, die drucksenkende Lokaltherapie sowie den postoperativen Sickerkissen-Verlauf analysiert. Wir haben mittels Korrelationen nach Parametern gesucht, die das Endergebnis beeinflusst haben könnten. Der Augendruck sank von  $21,07 \pm 7,70$  mmHg präoperativ auf  $16,36 \pm 5,92$  mmHg bei der 5-Jahres-Untersuchung ab. Im Durchschnitt liegt die Drucksenkung bei 4,71 mmHg nach 5 Jahren. Dieser Druckabfall ist klinisch relevant und statistisch signifikant (Wilcoxon-Test für gepaarte Stichproben:  $p < 0,001$ ; n=68). Mehr als die Hälfte der nachuntersuchten Augen hatte bei der 5-Jahres-Untersuchung noch eine Drucksenkung von  $\geq 20\%$  des präoperativen Wertes (39 Augen; 52%; n=75), darunter 6 Augen (8%) ohne drucksenkende Lokaltherapie. Je höher der präoperative Augeninnendruck war, desto größer war die langfristige Drucksenkung nach fünf Jahren (Spearman-Test;  $R = -0,702$ ;  $p < 0,0001$ ; n=75).

Nach fünf Jahren erreichten 68 der 75 nachuntersuchten Augen (91%) einen Augeninnendruck von  $\leq 21$  mmHg, 51 von 75 Augen (68%) einen Augeninnendruck von  $\leq 18$  mmHg, 36 von 75 Augen (48%) einen Augeninnendruck von  $\leq 15$  mmHg und 17 von 75 Augen (23%) einen Augeninnendruck von  $\leq 12$  mmHg.

Je fortgeschrittener der Glaukomschaden in dem Heidelberg-Retina-Tomograph II (HRT II) (Spearman-Test;  $R = -0,275$ ;  $p = 0,018$ , n=74) bzw. in der Nervenfaserschichtmessung mittels optischer Kohärenztomographie (Spearman-Test;  $R = 0,298$ ;  $p = 0,015$ , n=66) war, desto schlechter war die Drucksenkung nach 5 Jahren.

Das Glaukomstadium, angelehnt an der Klassifikation nach Hodapp, zeigt keine statistisch signifikante Korrelation zu dem Augeninnendruck nach 5 Jahren (Kruskal-Wallis ANOVA;  $p = 0,85$ ; n=75) bzw. zu der Augendrucksenkung nach 5 Jahren (Kruskal-Wallis ANOVA;  $p = 0,42$ , n=75).

Die Anzahl der medikamentösen Lokaltherapien blieb nach fünf Jahren bei durchschnittlich 1,92 Wirkstoffen unverändert. Mit einer mittleren Drucksenkung von 4,71 mmHg zeigte der CyPass-Stent, bei gleicher Anzahl der applizierten Lokalmedikationen, nach durchschnittlich fünf Jahren noch immer eine gute Wirksamkeit.

Die Beurteilung des suprachoroidalen Sickerkissens zeigte im postoperativen Verlauf eine Abnahme sowohl der Sickerkissengröße als auch der Anzahl der Augen mit nachweisbarem Sickerkissen. Die

Anzahl der Augen mit vorhandenem Sickerkissen reduzierte sich von 31 Augen (93,9%, n=33, missing data=42) 3 Monate postoperativ auf 19 Augen (31,5%; n=61; missing data=14) nach 5 Jahren. Das Vorhandensein eines Sickerkissens geht mit einem um 1,51 mmHg niedrigeren Augeninnendruck nach 5 Jahren und (paradoxaerweise) einer um 0,37 mmHg geringeren Drucksenkung als bei den Augen ohne Sickerkissen einher. Der Unterschied ist aber sowohl für den 5-Jahres-Augeninnendruck (Mann-Whitney-U-Test: p=0,25; n=61) als auch für die 5-Jahres-Drucksenkung (Mann-Whitney-U-Test: p=0,41; n=61) nicht statistisch signifikant.

## **SICHERHEIT**

Die Sicherheit des CyPass-Stents haben wir mittels der Sehschärfe, der postoperativen Glaukomprogression (Visus, Gesichtsfeld, HRT und RNFL-OCT) sowie der intraoperativen, frühpostoperativen und Langzeit-Komplikationen beurteilt.

Bei 64 Augen (85,3%) zeigte sich bei der 5-Jahres-Untersuchung keine Visusminderung im Vergleich zu dem präoperativen Visus. Bei 11 Augen (14,7%, n=75) wurde eine Visusminderung bei der Abschlussuntersuchung festgestellt. Diese konnte bei nur einem Auge auf den CyPass-Stent zurückgeführt werden. In diesem Auge verursachte die Gesichtsfeldverschlechterung und Zunahme des zentralen Skotoms die Visusminderung. Bei 4 Augen war die Visusminderung auf die Zunahme der Katarakt, bei 2 Augen auf einen Nachstar und bei 2 Augen auf eine okuläre Ischämie zurückzuführen. Eine Zunahme der geographischen Makulaatrophie sowie eine Stäbchen-Zapfen-Netzhautdystrophie verursachten Visusminderungen in jeweils einem Auge.

Bei 60% der nachuntersuchten Augen (34 Augen, n=57) haben wir keine Verschlechterung der Mean-Deviation im Gesichtsfeld um mehr als 3 dB nach fünf Jahren gefunden. Eine Verschlechterung von mehr als 5 dB wurde bei 19,3% der Augen nachgewiesen (11 Augen, n=57). Mit einer medianen Veränderung der Mean-Deviation von -0,47 dB/Jahr ist die Progressionsrate nach der CyPass-Stent-Implantation im Vergleich zu dieser nach der klassischen Trabekulektomie, mit einer jährlichen medianen Mean-Deviation-Veränderung von -0,61 dB, deutlich niedriger. Der durchschnittliche Unterschied zwischen dem präoperativen und dem 5-Jahres-Befund betrug  $-1,85 \pm 6,44$  dB. Dieser Unterschied ist statistisch signifikant (Wilcoxon-Test für gepaarte Stichproben: p<0,001; n=56). Die zentralen Gesichtsfeldausfälle blieben im Vergleich zum präoperativen Befund im Durchschnitt unverändert (Wilcoxon-Test für gepaarte Stichproben: p=0,775; n=73).

Im Rahmen der Beurteilung der Glaukomprogression wurde die Papille mittels HRT II (Heidelberg Retina Tomograph II) und die Nervenfaserschicht mittels OCT (Optische Kohärenztomographie) vermessen und die Daten ausgewertet. In der HRT-Untersuchung ermittelten wir eine statistisch signifikante Abnahme der Randsaumfläche um durchschnittlich 0,11 mm<sup>2</sup> nach fünf Jahren (Wilcoxon-Test für gepaarte Stichproben: z=2,19; p=0,028; n=63). Nach der Moorfields-Regressionsanalyse der Randsaumfläche liegt auch eine leichte Verschlechterung des Papillenbefundes vor (Wilcoxon-Test für

gepaarte Stichproben:  $Z=1,94$ ;  $p=0,052$ ;  $n=39$ ). In der Nervenfaserdickenmessung dagegen blieb der Befund nach fünf Jahren eher stabil (Wilcoxon-Test für gepaarte Stichproben:  $Z=1,54$ ;  $p=0,123$ ;  $n=55$ ).

In Punkto OP-Sicherheit stellte sich die CyPass-Implantation als eine sichere und komplikationsarme Operation dar. Bei 43 Augen (57%,  $n=75$ ) traten intraoperativ keine Komplikationen auf. Bei 25 Augen (33%,  $n=75$ ) kam es zu einer leichten intraoperativen Blutung, die spontan zum Stehen kam und am Ende der Operation zusammen mit dem Viscoelastikum abgesaugt werden konnte. Nur bei 5 Augen (7%,  $n=75$ ) war zur intraoperativen Blutstillung eine erneute Füllung der Vorderkammer mit einem Viscoelastikum erforderlich. Einmal kam es zu einer verbreiterten Zyklodialyse und einmal war der Implantationswiderstand supraziliär erhöht. Alle intraoperativen Komplikationen waren mild und konnten leicht beherrscht werden.

Zu den frühpostoperativen Komplikationen gehören eine Wanderung des CyPass-Stent nach ventral in die Vorderkammer bei 3 Augen, eine starke Nachblutung mit notwendiger Vorderkammerspülung in einem Auge sowie eine vorübergehende postoperative Augeninnendruckentgleisung in zwei Augen.

Nach fünf Jahren waren bei 86,3% der nachuntersuchten Augen Goniosynechien an der Implantationsstelle des CyPass-Stents vorhanden. Dabei ist Irisgewebe quasi „am Stent hochgewachsen“. Bei 18 Augen (24,66%,  $n=73$ , missing data=2) war der CyPass-Stent durch die Goniosynechien vollständig überwachsen. Das Vorhandensein von Goniosynechien korreliert mit dem Endergebnis im Sinne des 5-Jahres-Augendrucks (Spearman:  $p=0,49$ ;  $n=74$ ) bzw. der langfristigen Drucksenkung (Spearman:  $p=0,39$ ;  $n=74$ ) nicht statistisch signifikant. Sie scheinen daher keinen wesentlichen Einfluss auf die Drucksenkung zu haben.

### **ABSCHLIEBENDE BEWERTUNG**

Anhand unserer Ergebnisse können wir OP-naive Augen mit mildem bis mäßigem Glaukom und höheres Patientenalter als optimale Zielgruppe für die CyPass-Stent-Implantation definieren.

Das ist weltweit die erste Arbeit, die 5-Jahres-Ergebnisse nach der CyPass-Stent-Implantation (ohne Kataraktchirurgie) vorlegt. Auf der Basis dieser Real-Life-Daten zeigt der CyPass-Mikrostent eine ausreichende Effektivität und eine hohe intra- und früh-postoperative Sicherheit.

Erst nach Abschluss unserer Studienuntersuchungen wurde die COMPASS-XT-Studie veröffentlicht [33,38], die gezeigt hat, dass es bei nicht ausreichend tiefer Positionierung des CyPass-Stents im Kammerwinkel zu einer Hornhautendotheldekompensation kommen kann. Diese Ergebnisse führten zu einer freiwilligen Marktrücknahme des CyPass-Stents seitens des Herstellers. Die Endothelzellzahl wurde im Rahmen dieser Promotionsarbeit nicht untersucht. Die Messung der Endothelzellen bei Patienten mit CyPass-Stent erfolgte durch den Doktoranden aber später in einer separaten Arbeit.

## **2. Einleitung**

### **2.1. Glaukom**

Das Verständnis des Glaukoms verändert sich laufend. Es werden immer wieder neue Konzepte der Ursachen, des Pathomechanismus und der Behandlung entwickelt [13]. Das Glaukom ist ein Begriff, der eine „heterogene Gruppe von Augenerkrankungen umfasst. Die Glaukome führen zu einer progredienten Schädigung des Sehnerven mit Verlust visueller Funktion“ [46]. Es hat eine multifaktorielle Ätiologie und geht mit einer charakteristischen Optikusneuropathie, auch GON (Glaukomatöse Optikus-Neuropathie) genannt, einher [7].

In Deutschland sowie weltweit ist das Glaukom die zweithäufigste Erblindungsursache [49]. Die Therapie des Glaukoms mit drucksenkenden Augentropfen ist die Behandlung erster Wahl. Da die meisten Glaukompatienten eine lokale antiglaukomatöse Therapie mit mehreren unterschiedlichen Wirkstoffen und unterschiedlichen Dosierungen benötigen, um den Zieldruck zu erreichen, ist eine gute Mitarbeit der Patienten notwendig. Diese ist bei einer Adhärenz von nur etwa 50% nach einem Jahr Behandlung nicht ausreichend gegeben [30]. Die u. a. daraus resultierende Untertherapie kann zur Progression des Glaukomschadens beitragen. Bei nicht ausreichender konservativer Drucksenkung, stehen die operativen Möglichkeiten zur Verfügung. Das Standardverfahren der chirurgischen augendrucksenkenden Behandlung ist die Trabekulektomie. Sie kann allerdings mit erheblichen Nebenwirkungen einhergehen [20].

### **2.2. MIGS (Micro Invasive Glaucoma Surgery)**

Auf der Suche nach einer komplikationsärmeren Alternative zur Trabekulektomie wurden verschiedene MIGS-Verfahren entwickelt. Hierunter versteht man einen drucksenkenden Eingriff ab interno, mit minimalem Trauma der Sklera und ohne oder nur minimaler Manipulation der Bindehaut. Dieser sollte ein gutes Sicherheitsprofil aufweisen und eine kurze postoperative Heilungsphase haben [34].

Eines dieser MIGS-Verfahren ist die Implantation des CyPass-Stents (Transcend Medical Inc., Menlo Park und Alcon, Forth Worth, USA), der eine Verbindung zwischen der Vorderkammer und dem suprachoroidalen Raum herstellt. Zwischen dem suprachoroidalen Raum und der Vorderkammer besteht ein negativer Druckunterschied [12]. Daher ermöglicht der CyPass-Mikrostent einen suprachoroidalen Kammerwasserabfluss.

Von März 2009 bis zu seinem Marktrückzug im August 2018 wurde der CyPass-Mikrostent in der Augenklinik Neubrandenburg im Rahmen der chirurgischen Glaukombehandlung als eines von mehreren MIGS-Implantaten verwendet.

Bis zum Beginn dieser Arbeit lagen im Schrifttum Nachbeobachtungsdaten nach CyPass-Stent-Implantation nur bis zu 3 Jahren vor [16,22–26,31,58]. Darüberhinausgehende Langzeitdaten fehlten.

Da wir über genügend Patienten mit einem Verlauf von fünf Jahren und mehr verfügen, haben wir diese Langzeitdaten-Untersuchung gestartet.

Nach Abschluss dieser 5-Jahres-Untersuchung wurden die Langzeitdaten der Compass-XT-Studie publiziert [33,48]. In der Compass-XT-Studie wurden nur Patienten nach einer kombinierten Operation (Katarakt-Operation kombiniert mit einer CyPass-Stentimplantation) eingeschlossen. Die Daten unserer Untersuchung beziehen sich dagegen ausschließlich auf Patienten, die eine CyPass-Implantation als „Stand-Alone“-Operation erhalten haben, also ohne Kombination mit einer Katarakt-Operation.

## 2.3. Der CyPass-Mikrostent

### 2.3.1. *Prinzip*

Das Prinzip des CyPass-Mikrostents basiert auf der Tatsache, dass ein negativer Druckunterschied zwischen der Augenvorderkammer und dem suprachoroidalen Raum besteht [12]. Dieser wurde bereits bei der Glaukombehandlung mittels Zyklodialyse, die von *Leopold Heine* im Jahr 1905 eingeführt wurde, genutzt. Eine Zyklodialyse kann sich aber, neben zahlreichen anderen Komplikationen, nach einiger Zeit wieder verschließen [6]. So entstand die Idee, ein Implantat zu entwickeln, was die Verbindung zwischen den beiden Räumen offenhält.

Bereits 1934 erprobte *Hamilton Row* an Hasenaugen drei verschiedenen Materialien, um die chirurgisch geschaffene Verbindung zwischen der Augenvorderkammer und dem Suprachoroidalraum sowie dem subkonjunktivalen Raum offenzuhalten: flache Goldstreifen, runden Iridium-Platinum-Draht und Pferdehaar [50]. Nur das Pferdehaar wurde anschließend in 3 menschliche Augen implantiert. Ziel der Implantation war Schmerzfreiheit bei Glaucoma absolutum. Diese konnte mit der Implantation des Pferdehaares tatsächlich erreicht werden. Bedenklich war dabei die Entwicklung einer sympathischen Ophthalmie sowie die Gefahr einer späten Infektion.

*Herr Troncoso* operierte im Jahr 1940 zwölf menschliche Augen mit der Implantation eines Magnesiumdrahts. Magnesium wird vom Augengewebe absorbiert und dabei entsteht Wasserstoff. In der frühpostoperativen Phase waren Fremdkörperreaktionen sowie Vorderkammer-Luftbläschen zu sehen. Nach einer Woche bildeten sich diese Reaktionen zurück und das Implantat war komplett absorbiert. Hier wurde in allen Studienaugen gute Druckkontrolle nach der Implantation beschrieben. Da das Implantat komplett absorbiert wird, könnte die Operation bei Bedarf mit der Implantation eines neuen Implantats wiederholt werden.

Da dieses Implantat keinen langanhaltenden Effekt hatte, implantierte er von 1940 bis 1949 Tantal-Draht, -Folie bzw. -Röhrchen in Tierversuchen [56,57]. Ab-externo wurden diese Implantate durch die Sklera und den suprachoroidalen Raum in die Vorderkammer über eine Zyklodialyse eingeführt. Sie sollten eine Verbindung zwischen der Augenvorderkammer und dem subkonjunktivalen Raum durch die Zyklodialyse und den Suprachoroidalraum schaffen. Dieses Metall wurde von Kaninchenaugen gut toleriert. Von den getesteten drei Formen favorisierte der Autor die Röhrchen-Form. 1949 wurden

Tantal-Platten in 4 menschliche Augen implantiert [4] und bei fehlenden zufriedenstellenden Ergebnisse aus 3 Augen wieder entfernt. In einem Auge wurde das Implantat belassen und es zeigte sich ein - nach Einschätzung des Autors - relativ akzeptabler Augeninnendruck von 40 mmHg bei einem Neovaskularisationsglaukom.

1955 wurden Polyethylen-Röhrchen, mit und ohne subkonjunktivale Drainage, in die Zyklodialyse implantiert [5]. Die Implantate mit Abfluss in den suprachoroidalen Raum haben in einigen Fällen keinen Erfolg gezeigt, was dazu führte, Implantate mit subkonjunktivalem Abfluss zu entwickeln. Diese hatten jedoch das Risiko einer Bindehautperforation.

Im Jahr 1958 wurde in 15 Kaninchenaugen in die Zyklodialyse ein absorbierbares Gelatine-Implantat eingeführt. In 3 Augen blieb die mit fibrotischem Gewebe ausgekleidete Zyklodialyse offen. In den restlichen 12 Augen sowie in den 10 Kontrollaugen verschloss sich die Zyklodialyse [3]. Schließlich wurde diese Methode wegen der komplizierten Implantation, des verlängerten intraokularen Reizzustandes und des hohen Verschlussrisikos nicht empfohlen.

Im Laufe der Zeit wurden weitere Implantate entwickelt. Dazu gehören u. A. das STARflo™ (iSTAR Medical, Wavre, Belgien) und das SOLX®-Gold-Implantat (SOLX Ltd., Waltham, MA, USA). Diese wurden aber vor allem bei refraktärem Glaukom eingesetzt [41]. Das Implantationsverfahren dieser Implantate sowie Ergebnisse dieser Implantate waren jedoch nicht überzeugend.

Obwohl, die verschiedenen Implantate zum Teil bessere Ergebnisse zeigten als die einfache Zyklodialyse, konnte keines der o. g. Implantate wirklich überzeugen. Der Misserfolg dieser Implantate war auf mehrere Faktoren zurückzuführen; wovon die unkontrollierbare Drucksenkung mit schweren Hypotonien, der langanhaltende postoperative Reizzustand und die glaukomanfallsartigen Druckanstiege bei Wiederverschluss der Zyklodialyse die schwerwiegendsten sind [21].

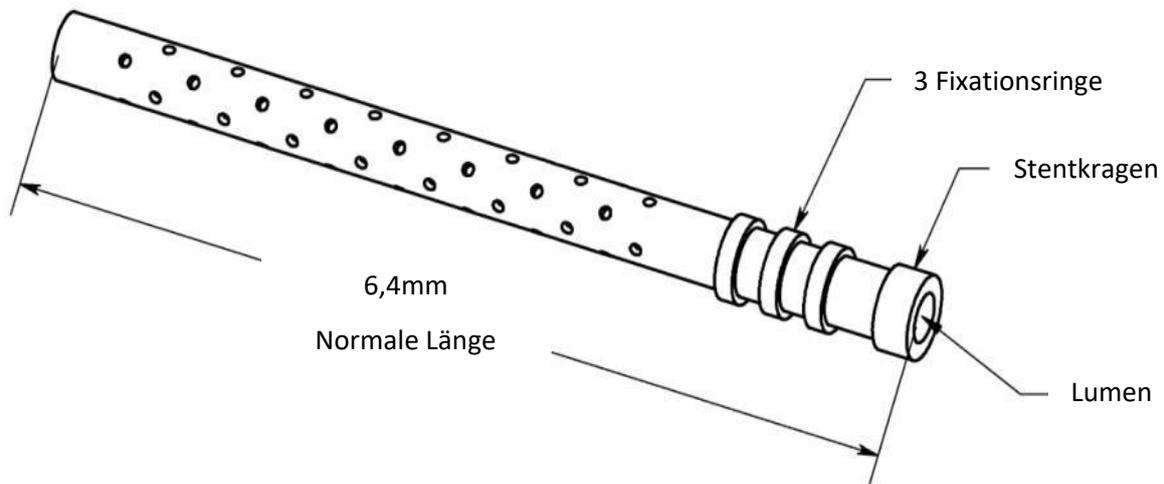
Aktuell befinden sich zwei Implantate für den suprachoroidalen Abflussweg auf dem Markt. Der iStent Supra (Glaukos, Laguna Hills, CA, USA) ähnelt in seinem Design dem CyPass-Stent und wurde bisher nur im Rahmen von Studien implantiert. Bisherige Untersuchungen zeigen eine gute Effektivität und Sicherheit [29].

Die gleiche Verbindung schafft auch ein neues Implantat, MINIject™ (iSTAR Medical, Wavre, Belgien), welches allerdings kein Lumen hat. Das Implantat besteht aus dem Material „STAR®“. Es ist ein spezielles schwammähnliches Material mit Mikrolöchern und soll die Vernarbung hemmen sowie den Abfluss durch die Mikrolöchern für längere Zeit sichern. Untersuchungen sind aber nur bis zu 6 Monaten postoperativ vorhanden [11,14].

### 2.3.2. *Design*

Das hier untersuchte CyPass-System besteht aus dem CyPass-Stent und dem Injektor. Der CyPass-Stent (Abb. 1) ist ein Polyimid-Schlauch mit einem gefensterten Lumen.

Abb. 1: CyPass-Design



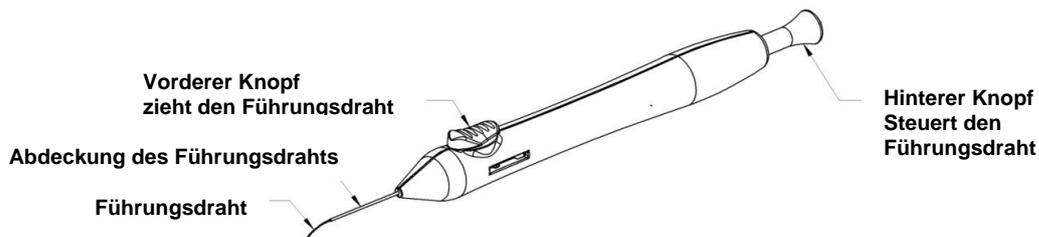
Der CyPass-Stent hat eine Länge von 6,4 mm und einen Innendurchmesser von 0,3 mm. Er verfügt über einen Stentkragen vorne und posterior dazu 3 Fixationsringe, die zur Fixation des CyPass-Stents im Kammerwinkel dienen.

Der Stent ist einteilig und hat eine Länge von 6,4 mm. Der Innendurchmesser des Stents beträgt 0,30 mm; der Außendurchmesser beträgt 0,43 mm.

Der CyPass-Stent ist für die Platzierung im Kammerwinkel konzipiert, wobei sich das proximale Ende des Stents im Kammerwinkel und das distale Ende im supraziliären Raum befindet. Der Stent hat vorne einen Kragen und 3 Fixationsringe. Der Kragen soll den Stent im Kammerwinkel fixieren, wobei die 3 Fixationsringe zur Fixation des Stents im Suprachoroidalraum dienen. Wenn der CyPass-Stent ordnungsgemäß implantiert ist, ermöglicht er einen Abfluss des Kammerwassers durch die seitlichen Öffnungen des Lumens und durch das distale Ende des Röhrchens in den supraziliären und suprachoroidalen Raum.

Der CyPass-Applikator (Abb. 2) ist das manuell gehaltene chirurgische Instrument, mit dem der CyPass-Stent implantiert wird. Dieser besteht aus einem Handstück aus Kunststoff, in dem sich ein Führungsdraht befindet, auf dem das Implantat aufgefädelt ist. Der Führungsdraht ist ein vorgeformter Nitinoldraht mit einer entsprechenden Krümmung am distalen Ende. Der Führungsdraht hat einen Durchmesser von 0,28 mm und ist mit einem Radius der distalen Krümmung von 12 mm und einer stumpfen distalen Spitze ausgebildet, um die Positionierung und die stumpfe Dissektion zwischen Ziliarkörper und Sklera zu erleichtern (Minizyklodialyse).

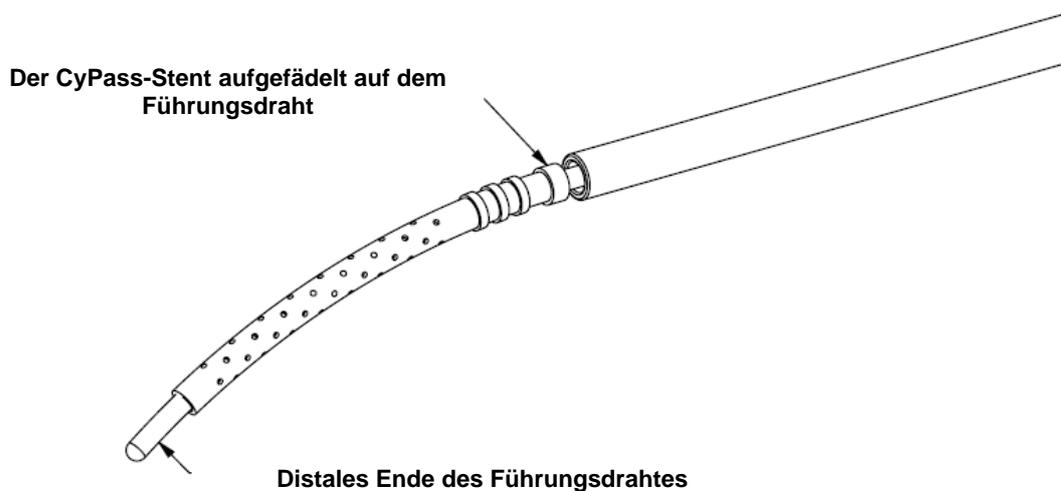
Abb. 2: CyPass-Applikator



Der CyPass-Stent-Applikator hat einen Führungsdraht, womit der CyPass-Stent vor der Implantation aufgenommen wird, einen vorderen Knopf, der den Führungsdraht nach Platzierung des CyPass-Stents zurückzieht und einen hinteren Knopf, mit dem der Führungsdraht vorgeschoben werden kann.

Mit dem CyPass-Applikator positioniert der Operateur den CyPass-Stent an die gewünschte Stelle im Kammerwinkel (Abb. 3). Durch Zurückziehen des Führungsdrahts wird der Stent freigegeben und verbleibt am Implantationsort. Der CyPass-Applikator kann wieder aus der Vorderkammer entfernt werden.

Abb. 3: Der CyPass-Stent geladen auf dem Applikator



Der CyPass-Stent ist hier bereits auf dem Führungsdraht aufgeladen und zur Implantation ins Auge vorbereitet. Der Führungsdraht hat eine Verkrümmung, die der Augenform angepasst ist, um die Implantation zu erleichtern. Mit dem distalen Ende des Führungsdrahtes wird eine Minizyklodialyse geschaffen, um die Stent-Implantation leichter zu gestalten und das Gewebe-Trauma zu minimieren.

### 2.3.3. Operatives Verfahren

#### 2.3.3.1. Präoperative Vorbereitung

Die Patienten wurden einen Tag vor der Operation in der Augenklinik in Neubrandenburg zur Operationsvorbereitung aufgenommen. An diesem Tag wurden die präoperativen Befunde und ein Tagesdruckprofil erhoben. Für letzteres wurde alle 2 bis 3 Stunden der Augennendruck applanatorisch gemessen.

### **2.3.3.2. Operationstechnik**

Die Operation wurde in Lokalanästhesie, in der Regel in Oberflächenanästhesie (Kokain 4% Augentropfen, Eigenherstellung) und/oder intrakameraler Anästhesie (Xylocitin mit Adrenalinzusatz, Xylocitin 2% Epine 0.001%, Mibe GmbH, Brehna, Deutschland), selten in Retrobulbäranästhesie (Xylocitin mit Adrenalin- und Hylase-Zusatz, Eigenherstellung) durchgeführt. Der Bindehautsack wurde nach Oberflächenanästhesie mit im 1:6 Verhältnis verdünnter Jodlösung (Braunol, B. Braun Melsungen AG, Melsungen) desinfiziert. Nach üblicher operativer Vorbereitung mittels steriler Abdeckung und Einsetzen des Lidsperrers wurden zwei 1,2mm-breite Parazentesen bei 2 und 10 Uhr angelegt. Die Vorderkammer wurde danach mit einem kohäsivem Viskoelastikum gefüllt. Der Kopf des Patienten wurde um 45° seitlich nach links gedreht, um eine gonioskopische Darstellung des Kammerwinkels mittels Swan-Jacobs-Gonio-Prisma (Ocular Instruments, Washington, USA) zu ermöglichen.

Der CyPass-Stent wurde vor der Implantation gemäß der Anleitung auf den Führungsdraht geladen. Der Injektor wurde dann unter gonioskopischer Sicht bis an die Implantationsstelle vorgeschoben (in der Regel temporal unten). Nachdem der Operateur den CyPass-Stent an der gewünschten Stelle im Auge positioniert hatte, wurde der Führungsdraht mit dem vorderen Knopf des CyPass-Applikators vom Implantat gelöst und zurückgezogen. Der CyPass-Stent verblieb im Kammerwinkel. Die Implantationstiefe wurde so eingestellt, dass mindestens der Kragen und möglichst der erste Ring in der Tiefe gerade eben erkennbar blieb.

Nach Herausspülen des Viskoelastikums aus der Vorderkammer erfolgte eine erneute gonioskopische Kontrolle der CyPass-Stent-Position. Ggf. wurde der Stent mit einer Glaskörpermikropinzette auf die korrekte Tiefe nachjustiert. Danach wurden die kornealen Parazentesen hydriert bis Dichtigkeit hergestellt war.

### **2.3.3.3. Postoperative Betreuung**

Postoperativ setzten wir die lokale und – sofern angesetzt - die systemische antiglaukomatöse Therapie ab. Die Patienten erhielten antibiotika- und kortisonhaltige Augentropfen 3x täglich und Augensalbe zur Nacht (z. B. Dexagent-Ophtal-Augentropfen und -Augensalbe, Dr. Winzer Pharma GmbH, Berlin, Deutschland). Aufgrund seiner antifibrotischen Wirkung, haben wir ab März 2013 frühpostoperativ (1 bis 4 Tage postoperativ) bei allen CyPass-Patienten zusätzlich eine intrakamerale Injektion von 2,5mg/0,1ml Bevacizumab vorgenommen [27].

Während des stationären Aufenthaltes wurde postoperativ mindestens zweimal täglich der Augeninnendruck kontrolliert. Nach der Entlassung wurden die Patienten durch den niedergelassenen Augenarzt weiterbetreut. Eine Wiedervorstellung erfolgte planmäßig in unserer ambulanten Sprechstunde nach 3 und 6 Monaten. Bei Bedarf wurden die Patienten auch vorzeitig vorgestellt.

## 2.4. Fragestellung

Die Hauptfragestellung dieser Arbeit ist die Beurteilung der Langzeiteffektivität des CyPass-Stents in Bezug auf die Drucksenkung und die Reduzierung der postoperativ notwendigen antiglaukomatösen Medikamente nach bis zu 5 Jahren postoperativ. Die Beurteilung der Effektivität beinhaltet hier insbesondere auch die Protektion vor Glaukom-Progression im Sinne von Gesichtsfeldverschlechterung und Fortschreiten der glaukombedingten Papillenveränderungen.

Eine weitere Fragestellung ist die Sicherheit des Verfahrens anhand der aufgetretenen intra- bzw. postoperativen Komplikationen.

Eine weitere Fragestellung ist die Suche nach Faktoren, die die Effektivität der CyPass-Stent-Implantation beeinflussen, mit dem Ziel, die am besten geeignete Patientengruppe für das MIGS-Verfahren zu beschreiben.

Eine Nebenfragestellung bezieht sich auf den Verlauf des stent-assoziierten Sickerkissens.

## **3. Material und Methode**

### **3.1. Patienten und Untersuchungszeitraum**

Die Daten aller Patienten, die in der Neubrandenburger Augenklinik mittels Stand-Alone-CyPass-Stent-Implantation wegen eines Glaukoms operiert worden waren, kamen prinzipiell für diese Studie in Frage, wenn die untenstehenden Ein- und Ausschlusskriterien erfüllt waren. Sofern in der Patientenakte nicht schon Langzeitdaten vorlagen, wurden die Patienten für eine Studienuntersuchung in die Klinik eingeladen. Diese Studienvisiten fanden zwischen dem 01.01.2017 und dem 31.12.2017 statt.

### **3.2. Einschlusskriterien**

In diese Studie wurden Patienten aufgenommen, bei denen die CyPass-Stent-Implantation im Zeitraum von März 2009 bis Dezember 2014 in der Neubrandenburger Augenklinik durchgeführt worden war. Der Zeitraum wurde so gewählt, damit mit den Nachuntersuchungen im Jahr 2017 eine durchschnittliche Nachbeobachtungszeit von 5 Jahren erreicht werden würde. Es wurden nur Daten von Patienten ausgewertet, die ihre Bereitschaft zur Teilnahme an der Studie schriftlich erklärten.

### **3.3. Ausschlusskriterien**

Von der Studienteilnahme ausgeschlossen wurden Patienten, bei denen die CyPass-Stent-Implantation in Kombination mit einer Katarakt-Operation durchgeführt worden war. Patienten mit weit entferntem Wohnsitz, bzw. mit eingeschränktem Allgemeinzustand bei schwerer Krankheit, denen die Fahrt nach Neubrandenburg nicht zugemutet werden konnte, wurden ebenfalls ausgeschlossen. Ausgeschlossen wurden auch Patienten, die unbekannt verzogen oder verstorben waren. Patienten die kein Interesse hatten, an der Studie teilzunehmen, wurden ebenfalls von der Studie ausgeschlossen.

### **3.4. Studiendesign**

Es handelt sich in dieser Arbeit um eine monozentrische, Investigator-Initiierte Studie mit einem retrospektiven und einem prospektiven Teil.

In dem retrospektiven Teil wurden sämtliche präoperative, intraoperative und bereits in der Patientenakte vorhandene postoperative Daten erhoben, einschließlich der Daten von uns vorab so definierten „Therapie-Versagern“, das heißt von Patienten die sich nach der CyPass-Stent-Implantation wegen unzureichender Wirksamkeit zusätzlich einem zweiten Glaukomeingriff unterzogen hatten.

Der prospektive Teil bezieht sich auf die Datenerhebung im Rahmen der einmaligen klinischen 5-Jahres-Untersuchung, zu der die Patienten eigens in die Augenklinik einbestellt wurden.

Wir haben die prä-, intra- und postoperativen Daten auf einem Datenerhebungsbogen dokumentiert (Abb. 4). Danach erfolgte die Übertragung in die elektronische Datenbank in Form einer Excel-Tabelle (Version 2019, Microsoft Corporation, Redmond, WA 98052-6399, USA) zur weiteren Bearbeitung.

Die Auswertung erfolgte mittels des Programms STATISTICA (Version 13, StatSoft GmbH, Hamburg, Deutschland).

Die Studie wurde von der Ethikkommission der Universität Greifswald positiv bewertet und unter Clinicaltrials.gov registriert (NCT03114059).

### 3.5. Screening

Seit der Einführung des CyPass-Mikrostents in der Neubrandenburger Augenklinik waren bis zu seinem freiwilligen Marktrückruf seitens der Firma Alcon alle mit dem CyPass-Mikrostent behandelten Patienten, die in der Vergangenheit an einer Studie (CYCLE, SIMPLE, DUETT) teilgenommen hatten, in einer Datenbank erfasst. Mit Hilfe dieser Datenquelle und des OP-Buches der Augenklinik Neubrandenburg haben wir die potenziellen Patienten für diese Studie ermittelt, die zwischen März 2009 und Dezember 2014 im Stand-Alone-Verfahren operiert worden waren. Diese Patienten stellen die potentielle Studienpopulation dieser Arbeit dar.

Die beim Screening als Therapie-Versager definierten Patienten (siehe oben), haben wir nicht zur 5-Jahres-Untersuchung eingeladen. Die vorhandenen Daten bis zum besagten Therapieversagen haben wir in die Auswertung mitaufgenommen.

Abb. 4: Datenerhebungsbogen zur retro- und prospektiven Datenerhebung

Patientenaufkleber

**Datenerhebungsbogen für Langzeitergebnisse CyPass**

(Stand: 20.10.2016)

Die folgenden Untersuchungen sind erforderlich, wenn die Patienten ihre schriftliche Einwilligung zur Studienteilnahme gegeben haben.

**ID-Nummer:** \_\_\_\_\_ **Alter:** \_\_\_\_\_ **Geschlecht:**  männlich  weiblich  
 **OP-Datum:** \_\_\_\_\_  rechtes Auge  linkes Auge

	Präop.	3 Mo	6 Mo	12 Mo	24 Mo	36 Mo	Abschluss-Untersuchung
<b>Funktionsdiagnostik</b>							
Visus							
Hornhautdicke (µm)							
Korrekturfaktor (mmHg)							
Mean Deviation im Gesichtsfeld MD (dB)							
Pattern Standard Deviation PSD (dB)							
Anzahl der ≤10dB-Punkte im zentralen Gesichtsfeld							
GF Σ der Klassifizierungspunkte/4							Δ <sub>post-prä</sub>
Papillenfläche im HRT							
Randsaumfläche im HRT							
Moorfield-Klassifikation	grün gelb rot						
HRT Σ der Klassifizierungspunkte/12 <small>[grün=0, gelb=1, rot=2 Punkte]</small>							Δ <sub>post-prä</sub>
Sickerkissen im Visante-OCT <small>0= kein, 1= schmales SK, 2= mittleres SK, 3= großes SK</small>							
RNFL-OCT (Anzahl der jeweiligen Segmente)	grün gelb rot Σ						
RNFL Σ der Klassifizierungspunkte <small>[grün=0, gelb=1, rot=2 Punkte]</small>							
Nervenfaserschaden <small>[Σ Punkte /Σ auswertbarer Segmente]</small>							Δ <sub>post-prä</sub>
<b>Anamnese</b>							
Ophthalmologische Vorerkrankung präoperativ	<input type="checkbox"/> ja <input type="checkbox"/> nein	Welche:					
Vorherige Glaukom-Operationen (einschließlich Glaukom-Lasertherapie)	<input type="checkbox"/> ja <input type="checkbox"/> nein	Welche: Datum:					
Andere ophthalmologische Voroperationen	<input type="checkbox"/> ja <input type="checkbox"/> nein	Welche:					
Andere Vorerkrankung präoperativ?	<input type="checkbox"/> ja <input type="checkbox"/> nein	Welche:					
Unerwünschte Ereignisse postoperativ?	<input type="checkbox"/> ja <input type="checkbox"/> nein	Welche:					
Lokale Medikation (Anzahl d. Wirkstoffe)							
Systemische Glaukom-Medikation							
nachfolgende Glaukom-Operation	<input type="checkbox"/> ja <input type="checkbox"/> nein	Welche: Datum:					
<b>Untersuchung des VAA</b>							
Spaltlampenuntersuchung unauffällig?	<input type="checkbox"/> ja <input type="checkbox"/> nein						
Wenn nein, welche ...							
Hornhauttrübungen	<input type="checkbox"/> ja <input type="checkbox"/> nein						
Augeninnendruck (IOD) in mmHg							
Korrigierter IOD in mmHg							
<b>Gonioskopie</b>							
Tiefe der Implantation (nur Kragen sichtbar =0, 1. Ring =1, 2. Ring =2 usw...)							
Stentöffnung sichtbar?	<input type="checkbox"/> ja <input type="checkbox"/> nein						
Stentöffnung frei?	<input type="checkbox"/> ja <input type="checkbox"/> nein						
Goniosynechien <small>0= keine 1= ohne Kragen-/Lumenbeteiligung 2= mit Kragen-/Lumenbeteiligung 3= vollständig verschlossen</small>							

Datum \_\_\_\_\_

Unterschrift/Arztstempel \_\_\_\_\_

in Fidus einscannen mit der Bezeichnung  
Untersuchungsbogen 5-Jahre-CyPass-Studie

Auf dem Datenerhebungsbogen wurden die retro- und prospektiven Daten jedes Studienauges durch den Studienarzt dokumentiert und validiert bevor die Daten in die digitale Datenbank eingegeben wurden. Die Untersuchung ist in 4 Schritte unterteilt. Die Glaukomdiagnostik, die Anamneseerhebung, die Untersuchung des vorderen Augenabschnittes und die gonioskopische Untersuchung.

### 3.6. Retrospektive Datenerhebung

Die Patienten wurden im Rahmen des Screenings gemäß den Ein- und Ausschlusskriterien rekrutiert. Die prä- und intraoperativen Daten, die Daten der routinemäßigen Nachuntersuchungen nach 3 und 6 Monaten postoperativ sowie außerplanmäßige Untersuchungen wurden retrospektiv aus den Patientenakten entnommen. Die Patientendaten bis Dezember 2011 wurden aus den „Papierarchiv“-Krankenblättern erhoben. Die Daten ab dem 01. Januar 2012 wurden den elektronischen Krankenakten entnommen (FIDUS, Version 20.32.3, Arztservice Wente GmbH, Darmstadt, Deutschland).

Die prä- und intraoperativen Daten waren nahezu vollständig vorhanden. Die postoperativen Daten waren nicht durchgehend zu den entsprechenden Zeitfenstern vorhanden (siehe Datenerhebungsbogen, Abb. 4), weil nicht alle Untersuchungen im Rahmen von Studienvisiten oder klinischen Untersuchungen durchgeführt und nicht alle Termine von den Patienten wahrgenommen worden waren.

Wir haben folgende präoperative Daten aus den Krankenakten erhoben:

1. Patientename, Geburtsdatum, Geschlecht, Alter am OP-Tag, OP-Auge und OP-Datum
2. Augenerkrankungen sowie ggf. bereits durchgeführte Augen-/Glaukomoperationen
3. Bestkorrigierte Sehschärfe
4. Lokale und ggf. systemische Glaukomtherapie und Verlauf bzw. Dauer dieser Glaukomtherapie
5. Intraokularer Druck mittels Goldmann-Tonometer sowie Uhrzeit der Messung
6. Zentrale Hornhautdicke, gemessen mit dem Ultraschall-Pachymeter bzw. mit dem Visante-OCT
7. Vorhandensein der eigenen Linse oder einer implantierten intraokularen Linse zum Zeitpunkt der Operation
8. Gesichtsfeld mittels Humphrey-Perimeter bzw. mittels TAP (Tübinger Automatik Perimeter)
9. Papillenkonfiguration gemessen mit dem HRT-II (Heidelberg Retina Tomograph II)
10. Nervenfaserdicke gemessen mit dem Stratus-OCT

Die Erhebung der intraoperativen Besonderheiten bzw. Komplikationen (z.B. Blutungen oder verbreiterte Zyklodialyse) erfolgte aus den OP-Berichten.

Die Erhebung der verfügbaren postoperativen Befunde und Komplikationen sind den Krankenakten entnommen worden.

### 3.7. Prospektive Datenerhebung

Die beim Screening ausgewählten Patienten erhielten schriftlich oder telefonisch eine Einladung zu einer einmaligen 5-Jahres-Untersuchung in der Augenklinik Neubrandenburg zur Erhebung der aktuellen postoperativen Befunde. Hierbei wurde bei der Terminvergabe zu der 5-Jahres-Untersuchung auf die Uhrzeit der präoperativen Druckmessung geachtet und dementsprechend die gleiche Uhrzeit +/- maximal 1 Stunde ausgewählt, so dass die Patienten entsprechend der tolerierbaren Tageszeitdifferenz einbestellt werden konnten, um etwaige Bias durch die physiologische Tagesdruckschwankung zu vermeiden. Im Rahmen der Studie wurden bei der 5-Jahres-Untersuchung die Daten wie folgt erhoben:

### Studienpopulation

Die demographischen Patientendaten zum Zeitpunkt der Operation sowie zum Zeitpunkt der 5-Jahres-Untersuchung wurden erhoben, ausgewertet und mögliche Korrelationen mit den Endergebnissen gesucht. Diese Daten beinhalteten Patientenalter in Jahren, sowie Patientengeschlecht, mögliche drucksenkende Voroperationen, Zustand der Linse (phak bzw. pseudophak) und auch die Seite des Studienauges.

### Zwischenanamnese

Der postoperative Zeitraum wurde sowohl in Tagen als auch in Jahren berechnet. Die Patienten wurden bezüglich des postoperativen Verlaufs und der regelmäßigen Kontrollen bei ihrem niedergelassenen Augenarzt befragt. Die zwischenzeitlichen Augendruckwerte und der Zeitpunkt der ggf. wieder angesetzten lokalen Therapie wurden erfragt, bzw. dem Glaukcompass, falls vorhanden, entnommen. Die Anzahl der Wirkstoffe prä- und postoperativ wurde erhoben und ausgewertet. Ereignisse wie Blutungen oder akuter Druckanstieg wurden dokumentiert. Zwischenzeitliche Interventionen wie Laserbehandlungen, weitere Operationen oder Ähnliches wurden ebenfalls mit Datum dokumentiert.

### Intraokulardruck

Der Augeninnendruck wurde zweimal nacheinander mittels eines ordnungsgemäß kalibrierten Goldmann-Appantation-Tonometers (Carl Zeiss Meditec, Jena, Deutschland) gemessen. Die Messungen sollten zu den gleichen Uhrzeiten ( $\pm 1,0$  Stunde) wie präoperativ stattfinden. Der Durchschnittswert beider Messungen wurde dokumentiert. Bei einem Messwertunterschied von mehr als 3 mmHg, wurde eine dritte Messung durchgeführt und der Durchschnitt aller drei Messungen dokumentiert. Hierbei wurde der Druck durch den Arzt gemessen und durch den Assistenten abgelesen und dokumentiert.

Die präoperativen und postoperativen Augeninnendruckwerte wurden miteinander verglichen und statistisch ausgewertet. Die zweifache Messung wurde einheitlich in 1 mmHg-Schritten dokumentiert und später anhand der jeweiligen Mittelwerte analysiert. Der Unterschied zwischen dem Ausgangsdruck und dem Augendruck bei der 5-Jahres-Untersuchung wurde als Druckänderung, unabhängig von etwaiger applizierter Medikation, definiert. Dabei wurde zur Berechnung der Druckänderung der 5-Jahres-Druck von dem präoperativen Druck subtrahiert. Eine Drucksenkung wird somit durch eine negative Zahl dargestellt.

### Zentrale Hornhautdicke

Die präoperativen Hornhautdickenmessungen waren mittels Ultraschall-Pachymeter (OcuScan, Alcon, Fort Worth, Texas, USA) durchgeführt worden. Es wurden 3 Messungen vorgenommen. Der Durchschnittswert dieser 3 Messungen wurde als zentrale Hornhautdicke angesehen.

Die Zwischenuntersuchungen vom 3. Monat bis zum 3. Jahr erfolgte teilweise mit Ultraschall-Pachymeter und teilweise mit Visante-OCT.

Mittels Visante OCT (Model: 1000, Carl Zeiss Meditec, Jena, Deutschland) wurde die Untersuchung der Hornhauttopographie bei der 5-Jahres-Untersuchung durchgeführt. Die dünnste Stelle der Hornhaut wurde als zentrale Hornhautdicke angesehen.

Mit Ausnahme der Abschlussuntersuchung lässt sich bei den Zwischenuntersuchungen nicht mehr sicher zuordnen, ob der Messwert mittels Visante-OCT oder Ultraschall-Pachymeter gemessen wurde.

### Gesichtsfeld

Die Gesichtsfeld-Untersuchung wurde mittels Humphrey-Perimeter (Humphrey Field Analyzer, Model 720i, Carl Zeiss Meditec, Jena, Deutschland) mit Schwellentest zentral 24-2 durchgeführt.

Das Gesichtsfeld wurde mit der Hilfe des Mean-Deviation- (MD) und des Pattern Standard-Deviation-Wertes (PSD) analysiert. Die Progressionsrate wurde im Form von Dezibel(dB)/Jahr ausgedrückt [13]. Als signifikante Veränderung, Verbesserung oder Verschlechterung, wurden MD-Differenzen von  $\geq 3$  dB beurteilt [13]. Zusätzlich wurden die Ausfälle im zentralen 5-Grad-Areal des Gesichtsfeldes (insgesamt 4 Gesichtsfeld-Punkte) gezählt und mit folgendem Score klassifiziert: Punkte mit Sensitivitätsniveau  $>10$ dB wurden mit 0 Punkten klassifiziert, während die Punkte mit  $\leq 10$ dB mit 1 Punkt bewertet wurden. Daher wurde der Auswertung das regelrechte zentrale Gesichtsfeld mit dem Wert 0 und das voll ausgeprägte zentrale Skotom mit dem Wert 4 bewertet wurde. Die Augen, bei denen die Gesichtsfelduntersuchung wegen erheblich eingeschränkter Sehschärfe nicht durchführbar war, wurden hier mit dem Wert 4 bewertet. Bei Patienten, die präoperativ mit dem Tübinger-Automated-Perimeter untersucht worden waren, und daher keine Mean-Deviation- und Pattern-Standard-Deviation-Werte vorlagen, wurden lediglich die zentralen Skotome in der Auswertung berücksichtigt und die unten beschriebene Klassifikation nach Hodapp ausschließlich nach den Zentralskotomen vorgenommen.

Angelehnt an der Glaukomstadium-Klassifikation nach Hodapp wurden die Studienaugen in drei Gruppen unterteilt. Augen mit einer Mean-Deviation (MD)  $> -6$  dB ohne Zentralskotome wurden als mildes Glaukom, Augen mit einer MD  $< -6$  dB bis  $> -12$  dB und maximal zwei Zentralskotomen wurden als moderates Glaukom und Augen mit einer MD  $< -12$  dB oder mehr als zwei Zentralskotomen wurden als fortgeschrittenes Glaukom eingestuft.

### Glaukomtherapie

Für die Analyse der applizierten lokalen und systemischen drucksenkenden Medikationen präoperativ und zum Zeitpunkt der Nachkontrolle wurden Anzahl und Name der Wirkstoffe und die Dauer der postoperativen medikamentenfreien Phase ermittelt. Die systemische Einnahme von Acetazolamid (Carboanhydrase-Hemmer) wurde separat dokumentiert und postoperativ als absolutes Therapie-Versagen gewertet.

### Sehschärfe

Zuerst wurde die Refraktion mittels Autorefraktometer (KR-800S, Topcon, Tokio, Japan) gemessen. Die bestkorrigierte Sehschärfe wurde danach mit der bestmöglichen Korrektur mittels Snellen-Tafeln

geprüft. Für die statistische Auswertung wurden Handbewegungen mit 1/800, Lichtschein mit 1/1600 und Nulla Lux mit 1/3200 dokumentiert [53]. Da die Sehschärfe in dieser Arbeit nur eine untergeordnete Rolle spielt, wurde auf die Umrechnung in LogMAR verzichtet. Die Sehschärfe wurde in Dezimalschreibweise erhoben und ausgewertet. Die normale Tagesschwankung von bis zu einer Zeile der Snellen-Tafel wurde dabei nicht als Visusänderung gewertet.

#### Papillenveränderung

Die prä- und postoperative Papillenvermessung erfolgte mittels HRT II (Heidelberg Retina Tomograph II, Heidelberg Engineering GmbH, Heidelberg, Deutschland). Im Rahmen der Plausibilitätsprüfung wurden nicht plausible Messungen von der Endauswertung ausgeschlossen. Die Papillenfläche sowie die Randsaumfläche wurden dokumentiert und ausgewertet. Des Weiteren wurde mit Hilfe der MRA (Moorfields Regressionsanalyse) die Progression der Papillenveränderung bewertet. Dazu wurde die gesamte Papillenfläche in 6 Segmente aufgeteilt. Die im Normbereich liegenden grünen Segmente wurden mit 0 Punkten klassifiziert. Für die grenzwertigen gelben Segmente wurde jeweils 1 Punkt und für die außerhalb der normalen Grenze liegenden roten Segmente wurden 2 Punkte vergeben. Demnach wäre eine normale nicht glaukomatöse Papille mit 0 Punkten und die durch Glaukom in allen sechs Segmenten beschädigte Papille mit 12 Punkten zu bewerten.

#### Nervenfaserdicke

Die Messung der Dicke der peripapillären Nervenfaserdicke (RNFL: Retinal-Nerve-Fiber-Layer) erfolgte mittels Stratus-OCT (Optical-Coherence-Tomograph, Model 3000, Carl Zeiss Meditec, Jena, Deutschland). Ausgewertet wurden die Anzahl der geschädigten Segmente und das Ausmaß des Schadens jedes Segments. Hierzu wurde die peripapilläre Nervenfaserschicht in 12 Segmente eingeteilt. Bei jeder Messung waren 12 Segmente zu beurteilen. Die gesunden Segmente (in Grün dargestellt) wurden mit 0 Punkten klassifiziert, die mäßig geschädigten Segmente (in Gelb dargestellt) wurden mit einem Punkt und die stark geschädigten Segmente in Rot wurden mit 2 Punkten bewertet (RNFL-Score).

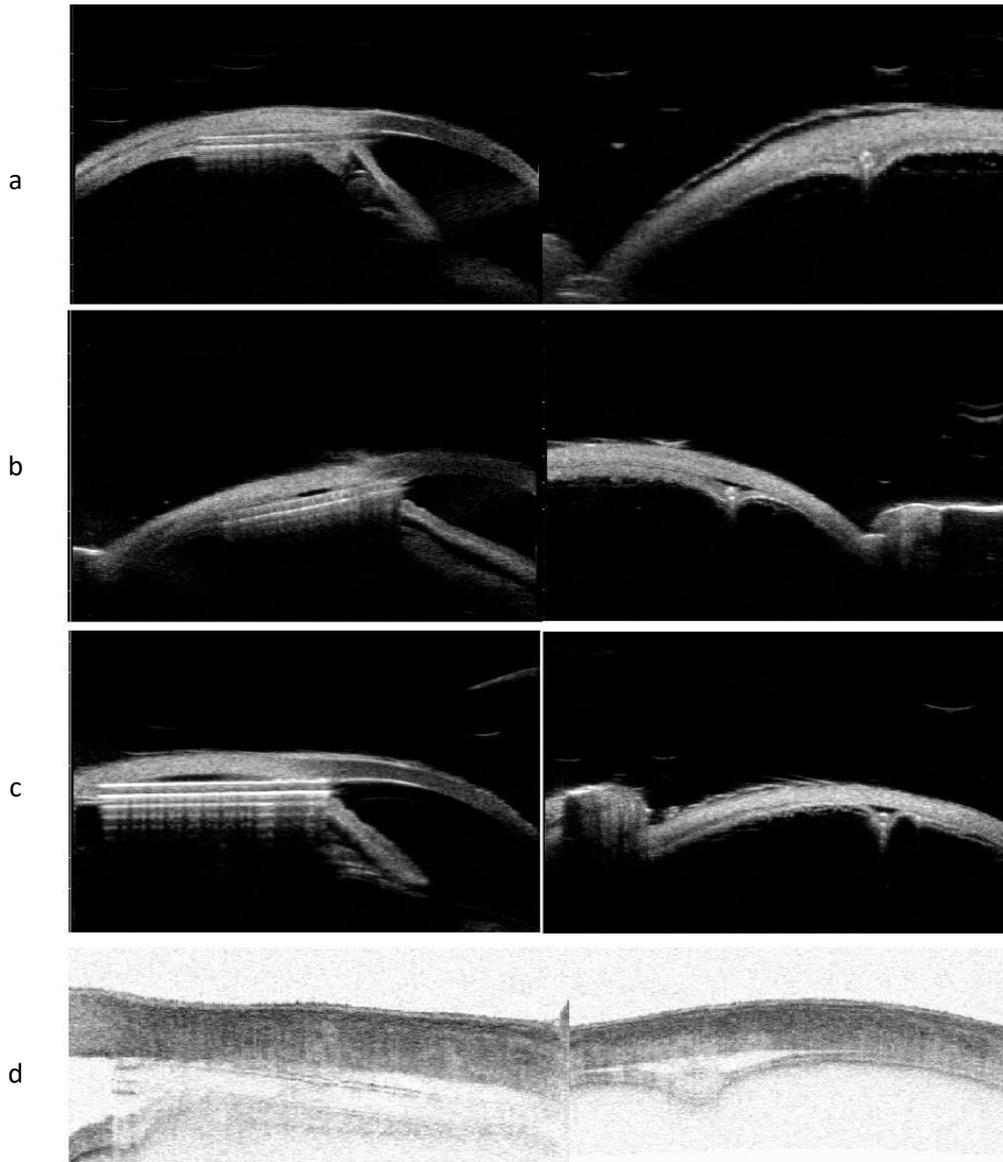
Präoperativ waren alle Augen mit dem Stratus-OCT untersucht worden, das jedoch zum Zeitpunkt der 5-Jahres-Untersuchung teilweise nicht mehr zur Verfügung stand. Bei der 5-Jahres-Untersuchung wurden die Augen nur noch zum Teil mit dem Stratus-, der Rest mit dem Cirrus-OCT gemessen. Da die Messung beider Geräten nur eingeschränkt vergleichbar ist [32,55], wurden die nachuntersuchten Augen in zwei Gruppen eingeteilt. Die erste Gruppe beinhaltet Augen, die bei der 5-Jahres-Untersuchung wieder mit dem Stratus-OCT gemessen wurden. Die zweite Gruppe beinhaltet Augen, die bei der 5-Jahres-Untersuchung mit dem Cirrus-OCT gemessen wurden.

#### Darstellung des CyPass-Stents und des Sickerkissens

Mittels Visante OCT (Model: 1000, Carl Zeiss Meditec, Jena, Deutschland) bzw. mit der Ultraschallbiometrie (Compact Touch STS UBM, Quantel Medical, Haag-Streit Deutschland GmbH, Wedel) wurden der Stent und das stentassoziierte Sickerkissen bildmorphologisch dargestellt. Ähnlich wie bei einer früheren Studie, die den Sickerkissenverlauf bis zu einem Jahr nach der CyPass-Stent-

Implantation beurteilte [51], wurde auch hier die Beurteilung der Sickerkissen bildmorphologisch anhand von Musterbildern vorgenommen (Abb. 5). Die Größe des Sickerkissens wurde in 4 Gruppen eingestuft. Während das größte Sickerkissen 3 Punkte erzielte, wurde für die Abwesenheit eines Sickerkissens 0 Punkte vergeben (Abb. 5). Da die Bilder mitunter unterschiedliche Vergrößerungen aufweisen, die Schnitte nicht immer das Sickerkissen in seinen größten Dimensionen schneiden und die Schnitte des Schnittbildes beim Verlauf nicht immer exakt an derselben Stelle liegen, ist eine größere Streuung der Daten nicht zu vermeiden.

Abb. 5: Darstellung des CyPass-Stents und des Sickerkissens mittels UBM und Visante-OCT



Darstellung des postoperativen, suprachoroidalen Sickerkissens mittels UBM „mit schwarzem Hintergrund (a, b, c)“ bzw. Visante-OCT „mit hellem Hintergrund (d)“. Der CyPass-Stent wurde mit zwei Schnittbildern dargestellt, einmal entlang der gesamten Stentlänge und einmal quer durch den Stent im Kammerwinkel. a) 0 Punkte: kein Sickerkissen darstellbar. b) 1 Punkt: flaches minimales Sickerkissen in beiden Schnitten darstellbar. c) 2 Punkte: etwas größeres und längeres Sickerkissen (Die „Wiederholungsechos“ ließen sich nicht immer vermeiden). d) 3 Punkte: ausgeprägtes Sickerkissen im Bereich des Kammerwinkels um den Stentkragen herum.

### Klinische Beurteilung der Stent-Position

Mittels gonioskopischer Untersuchung des Kammerwinkels mit dem Gonio-Spiegelkontaktglas nach Goldmann wurde die Stentposition beurteilt. Eventuelle Gewebe-Verwachsungen und Anomalitäten des Nachbargewebes (Goniosynechien) wurden wie folgt dokumentiert:

- Keine Goniosynechien wurden mit 0 Punkten klassifiziert
- Goniosynechien rund um den Stent aber ohne Kragen- bzw. Lumenbeteiligung wurden mit einem Punkt klassifiziert
- Goniosynechien mit Kragen- und/oder Lumenbeteiligung wurden mit 2 Punkten klassifiziert
- Ein vollständig verschlossener CyPass-Stent wurde mit 3 Punkten klassifiziert

Zusätzlich wurde auch die Position des CyPass-Stents hinsichtlich der Anzahl der sichtbaren Ringe beurteilt und dokumentiert. Wenn der Stent nicht sichtbar war, wurde dies mit 0 Punkten bewertet. Zeigte sich nur der Kragen, wurde dies mit 0,5 Punkten bewertet. Je nach sichtbarer Anzahl der Ringe wurden 1 bis 3 Punkte (je Ring ein Punkt) vergeben.

### 3.8. Auswertung

Nach Dateneingabe in Statistica wurden alle Daten einer Plausibilitätskontrolle unterzogen, indem Minimum- und Maximum-Werte sowie die Häufigkeitsverteilung der Daten kontrolliert wurde.

Danach wurden alle Patientendaten pseudonymisiert. Der Prüfassistent stellte sicher, dass aus den erhobenen Daten kein Rückschluss mehr auf den jeweiligen Patienten möglich war.

Die Daten wurden mit dem Computerprogramm *STATISTICA* (Version 13, StatSoft GmbH, Hamburg, Deutschland) mit parametrischen und nicht-parametrischen statistischen Verfahren ausgewertet. Bei dem Wilcoxon-Test für gepaarte Stichproben gibt es die Besonderheit, dass die Fallzahl nur aus den unterschiedlichen Werten bezogen wird, so dass mehrere Augen als nur ein Auge in der Fallzahl gezählt werden können, wenn diese in den zwei Gruppen identische Werte aufweisen.

Die Patienten wurden in den von der WGA (World Glaucoma Association) empfohlenen Untersuchungszeitfenstern ausgewertet (Tab. 1) [1].

Tab. 1: Zeitfenster für die Nachuntersuchung nach den Leitlinien der WGA

	<b><u>Ideal</u></b>	<b><u>Bevorzugt</u></b>	<b><u>Akzeptabel</u></b>
<b><u>Postop. T1</u></b>	1. Tag	2. Tag	3. Tag
<b><u>Postop. W1</u></b>	7. Tag	4.-11. Tag	4.-14. Tag
<b><u>Postop. M1</u></b>	28.-31. Tag	21.-42. Tag	15.-60. Tag
<b><u>Postop. M3</u></b>	90.-92. Tag	77.-106. Tag	61.-122. Tag
<b><u>Postop. M6</u></b>	181.-183. Tag	161.-204. Tag	123.-272. Tag
<b><u>Postop. J1</u></b>	Jährliches Datum	334.-387. Tag	273.-456. Tag
<b><u>Postop. M18</u></b>	547.-548. Tag	486.-609. Tag	457.-639. Tag
<b><u>Postop. J2</u></b>	Jährliches Datum	669.-822. Tag	640.-913. Tag
<b><u>Postop. J≥3</u></b>	Jährliches Datum	± 91 Tage	± 181 Tage

Tab. 1 zeigt die Zeitfenster für die postoperativen Untersuchungen im Rahmen einer Glaukomstudie, definiert nach den Leitlinien der World Glaucoma Association.

## **4. Ergebnisse**

### **4.1. Studienpopulation**

Bis Ende 2014 waren 238 Augen von 192 Patienten mit einer CyPass-Stent-Implantation ohne Kombination mit einer Katarakt-Operation behandelt worden. Diese stellen unser Patientengut für diese Arbeit dar.

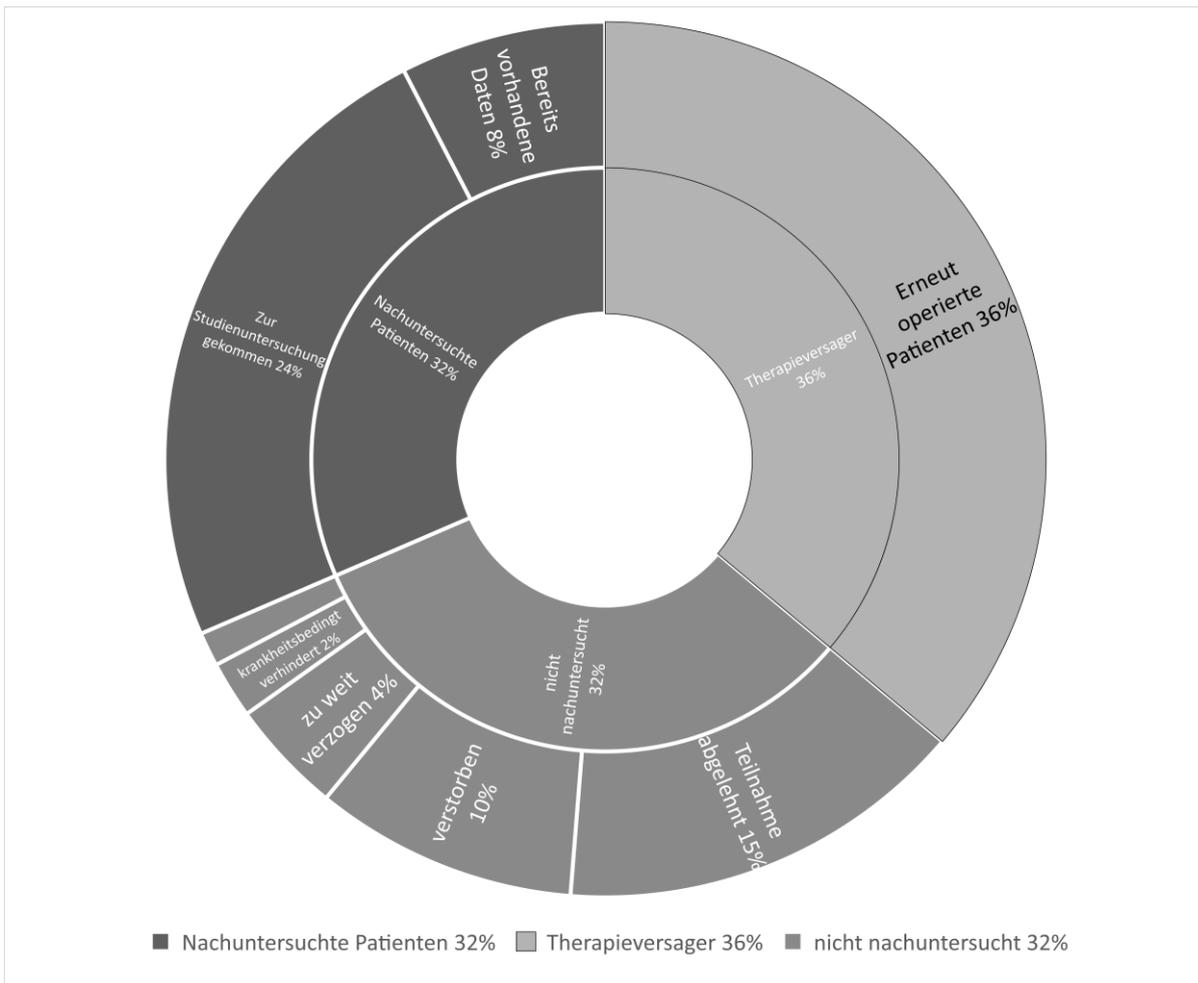
Zum Zeitpunkt der 5-Jahres-Untersuchung waren bereits 86 Augen von 84 Patienten als Therapieversager festgestellt worden, da sie wegen unregulierten Augeninnendrucks einen zweiten Glaukomeingriff erhalten hatten (36% von 238 Augen). Die Therapieversager-Augen wurden von der 5-Jahres-Untersuchung ausgeschlossen. Die verbliebenen 108 Patienten wurden zur Teilnahme an der Studie zur 5-Jahres-Untersuchung in die Augenklinik eingeladen.

Von insgesamt zur Untersuchung eingeladenen 108 Patienten mit 152 operierten Augen haben 67 Patienten (77 Augen) aus unterschiedlichen Gründen nicht an der Studie teilgenommen (32% von 238 Augen): 32 Patienten mit 36 CyPass-Augen haben die Teilnahme abgelehnt (15% von 238 Augen), 18 Patienten (23 Augen) waren verstorben (10% von 238 Augen), 9 Patienten (10 Augen) waren in die Ferne verzogen (4% von 238 Augen), 5 Patienten (5 Augen) waren wegen Krankheit verhindert (2% von 238 Augen) und 3 Patienten (3 Augen) konnten nicht erreicht werden (1% von 238 Augen; Abb. 6).

Damit verblieben 62 Patienten mit 75 Studienaugen (32% von 238 Augen). Von 16 Patienten mit 18 operierten Augen lagen Langzeit-Daten bereits vor dem Studienbeginn in den Patientenakten vor (8% von 238 Augen). 46 Patienten mit 57 Augen sind zur 5-Jahres-Untersuchung gekommen (24% von 238 Augen).

Die demographischen Daten sind in Tab. 2 zusammengefasst. Die Altersverteilung ist in Abb. 7 dargestellt. Die Frauen sind mit  $69,5 \pm 10,18$  Jahren ( $n = 45$ , Median = 72) etwas älter als die Männer mit  $66,8 \pm 11,0$  Jahren ( $n = 30$ , Median = 64). Dieser Unterschied ist statistisch nicht signifikant (U-Test:  $n = 75$ ;  $p = 0,25$ ).

Abb. 6 Aufteilung der Patientenaugen mit CyPass-Implantationen (n=238 Augen)



Die Augen, die vor Studienbeginn einen zweiten drucksenkenden Eingriff nach der CyPass-Stent-Implantation erhalten haben, wurden als Therapieversager definiert und zur 5-Jahres-Untersuchung nicht einbestellt (n= 86, 36%). Von den insgesamt 108 noch in Frage kommenden Patienten mit 152 operierten Augen konnten wir 62 Patienten mit 75 Augen in die Studie einschließen (32%). Von 18 Augen hatten wir zum Studienbeginn bereits Langzeitdaten und bei den restlichen 57 Augen wurden die Langzeitdaten im Rahmen der einmaligen 5-Jahres-Untersuchung erhoben. 67 Patienten mit 77 operierten Augen (32%) haben aus unterschiedlichen Gründen nicht an der Studie teilgenommen.

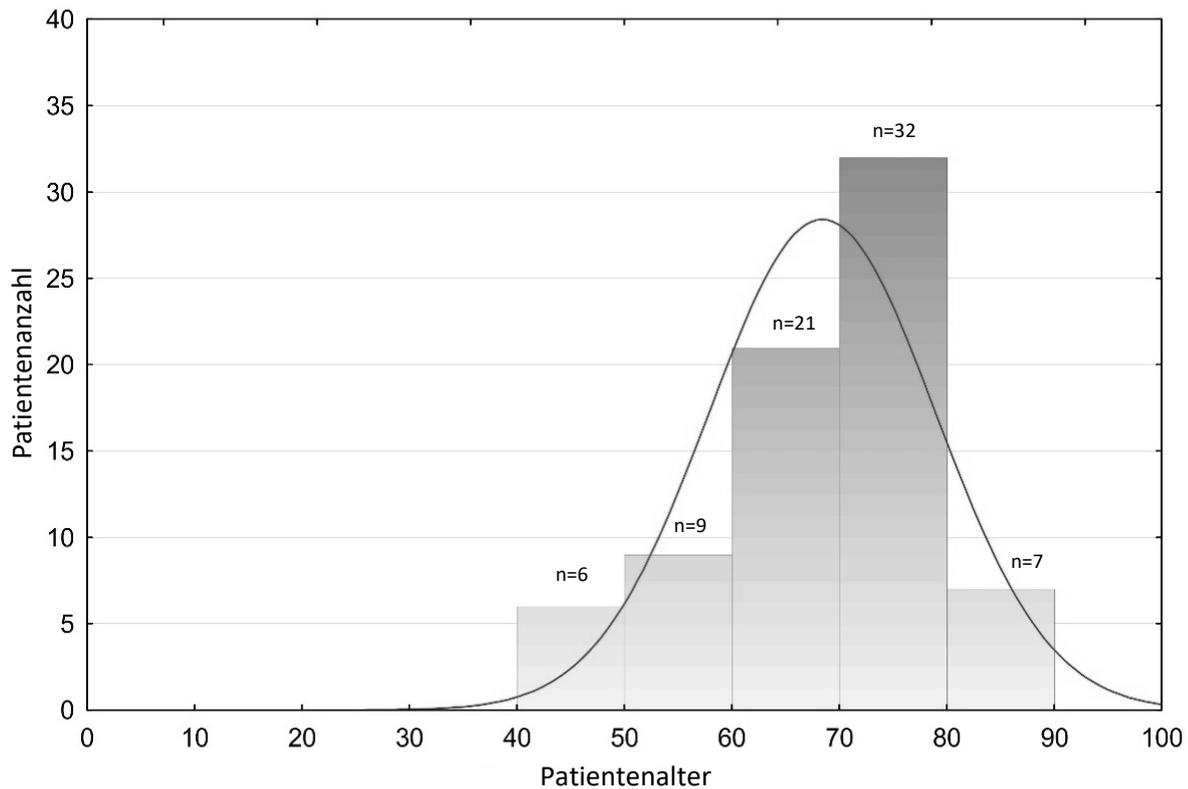
## 4.2. Demographische Daten

Tab. 2: Demographische Daten der nachuntersuchten Patienten

	n=75 Augen
<b>Alter zum Zeitpunkt der Operation (Jahre)</b>	
Mittelwert (Stdabw.)	68,4 (10,5)
Spannweite (siehe auch Abb. 7)	41 - 88
<b>Alter zum Zeitpunkt der Nachuntersuchung (Jahre)</b>	
Mittelwert (Stdabw.)	73,2 (10,2)
Spannweite	45 – 93
<b>Geschlecht</b>	
Männlich	30 (40%)
Weiblich	45 (60%)
<b>Auge</b>	
OD (Rechte Augen)	37 (49%)
OS (Linke Augen)	38 (51%)
<b>Glaukom-Voroperationen</b>	
naiv	52 (69,33%)
voroperiert	23 (30,67%)
<b>Zustand der Linse</b>	
phak	40 (53,33%)
pseudophak	35 (46,67%)
<b>Nachbeobachtungsdauer (Jahre)</b>	
Mittelwert (Stdabw.)	4,91 (1,34)
Median	5,04
Spannweite	2,52 – 7,64

Tab. 2 zeigt die demographischen Daten der Studienpatienten einschließlich z. B. des Linsenzustandes zum Zeitpunkt der Operation und der Nachbeobachtungsdauer

Abb. 7: Altersverteilung der Studienpatienten

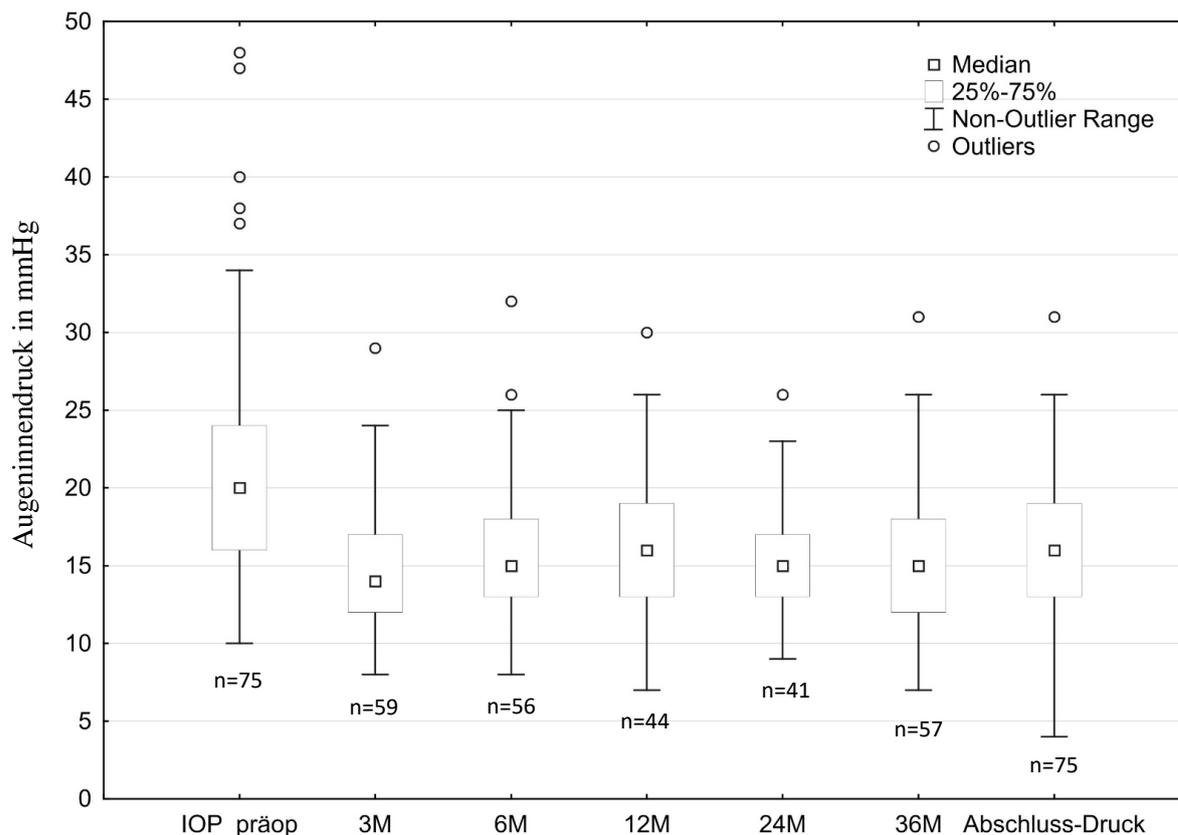


Das Patientenalter liegt zwischen 40 und 90 Jahren mit der Mehrheit der Teilnehmer zwischen 60 und 80 Jahren (Mittelwert  $68,4 \pm 10,5$  Jahre). Diesbezüglich ist diese Studie mit anderen Glaukomstudien vergleichbar (s. Diskussion: 5.1).

### 4.3. Augeninnendruckregulierung

Der präoperative Augeninnendruck lag durchschnittlich bei  $21,07 \pm 7,70$  mmHg (Spannweite 10-49 mmHg; n=75 Augen). Im Verlauf lag der Augeninnendruck nach 3, 6, 12, 24 und 36 Monaten jeweils bei  $14,27 \pm 5,25$  mmHg (Spannweite 6-39 mmHg; n=59 Augen; missing data = 16 Augen),  $15,82 \pm 5,08$  mmHg (Spannweite 8-32 mmHg; n=56 Augen; missing data = 19 Augen),  $16,66 \pm 4,25$  mmHg (Spannweite 7-30 mmHg; n=44 Augen; missing data = 31 Augen),  $15,59 \pm 3,98$  mmHg (Spannweite 9-26 mmHg; n=41 Augen; missing data = 34 Augen) und  $15,39 \pm 5,28$  mmHg (Spannweite 7-31 mmHg; n= 57 Augen; missing data = 18 Augen). Bei der 5-Jahres-Untersuchung lag der Augeninnendruck im Durchschnitt bei  $16,36 \pm 5,92$  mmHg (Spannweite 4-40 mmHg; n=75 Augen; Abb. 8).

Abb. 8: postoperativer Verlauf des Augeninnendrucks

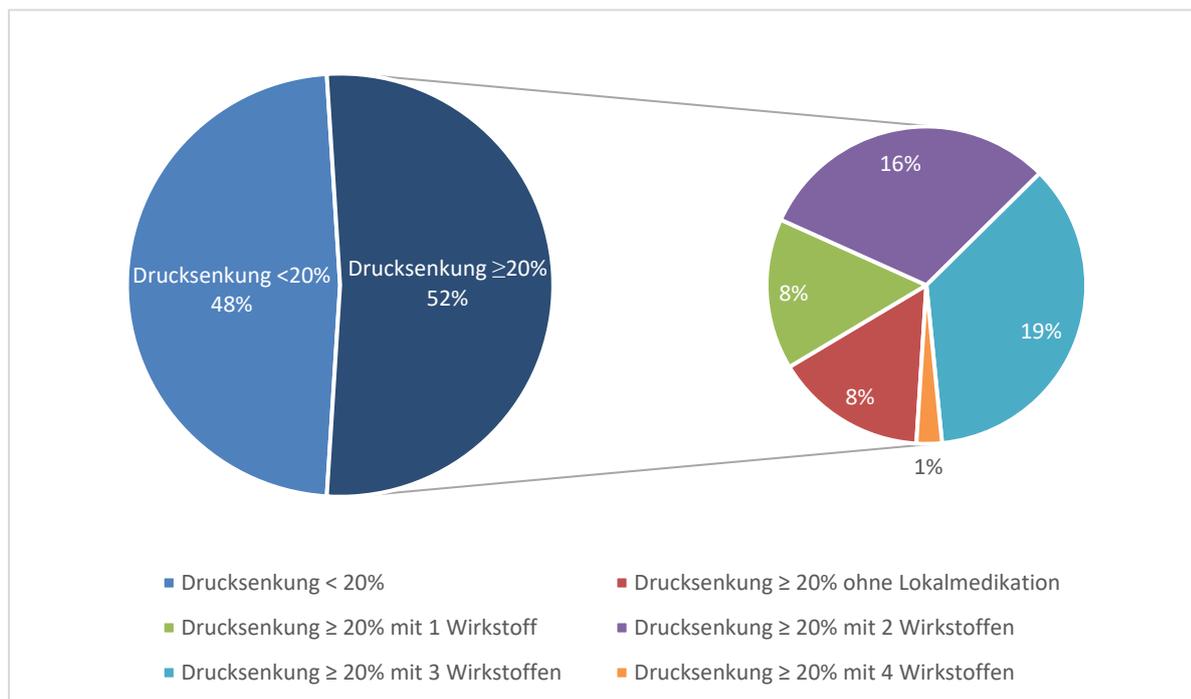


Der Augeninnendruck liegt präoperativ im Median bei 20 mmHg mit einer statistisch signifikanten postoperativen Absenkung im 1. Jahr (Wilcoxon-Test für gepaarte Stichproben:  $p=0,002$ ;  $n=38$ ) und relativ stabilem Verlauf über 5 Jahre (Box und Whisker Darstellung). Nach 5 Jahren ist eine durchschnittliche Drucksenkung von 4,7 mmHg (22,3% Drucksenkung) immer noch nachweisbar. Dieser Unterschied zum Ausgangsdruck ist statistisch signifikant (Wilcoxon-Test für gepaarte Stichproben:  $p<0,001$ ;  $n=68$ )

Von 75 Augen erreichen 39 Augen (52%) eine Drucksenkung von  $\geq 20\%$  des Ausgangswertes. Darunter 6 Augen ohne drucksenkende Medikation (8%), 6 Augen mit einem lokal applizierten Wirkstoff (8%), 12 Augen mit 2 Wirkstoffen (16%), 14 Augen mit 3 Wirkstoffen und ein Auge mit 4 Wirkstoffen (19%; Abb. 9).

Die mittlere Drucksenkung im Vergleich zum Ausgangsdruck lag bei  $4,70 \pm 8,39$  mmHg (Spannweite des Druckunterschieds zum Ausgangsdruck -33 bis +31 mmHg;  $n=75$  Augen). Die Drucksenkung zum Zeitpunkt der 5-Jahres-Untersuchung beträgt 22,3% im Vergleich zum präoperativen Augeninnendruck. Dieser Unterschied ist statistisch hoch signifikant (Wilcoxon-Test für gepaarte Stichproben:  $p<0,001$ ;  $n=68$ ).

Abb. 9: Prozentsatz der Augen mit einer Drucksenkung von  $\geq 20\%$  des Ausgangsdrucks

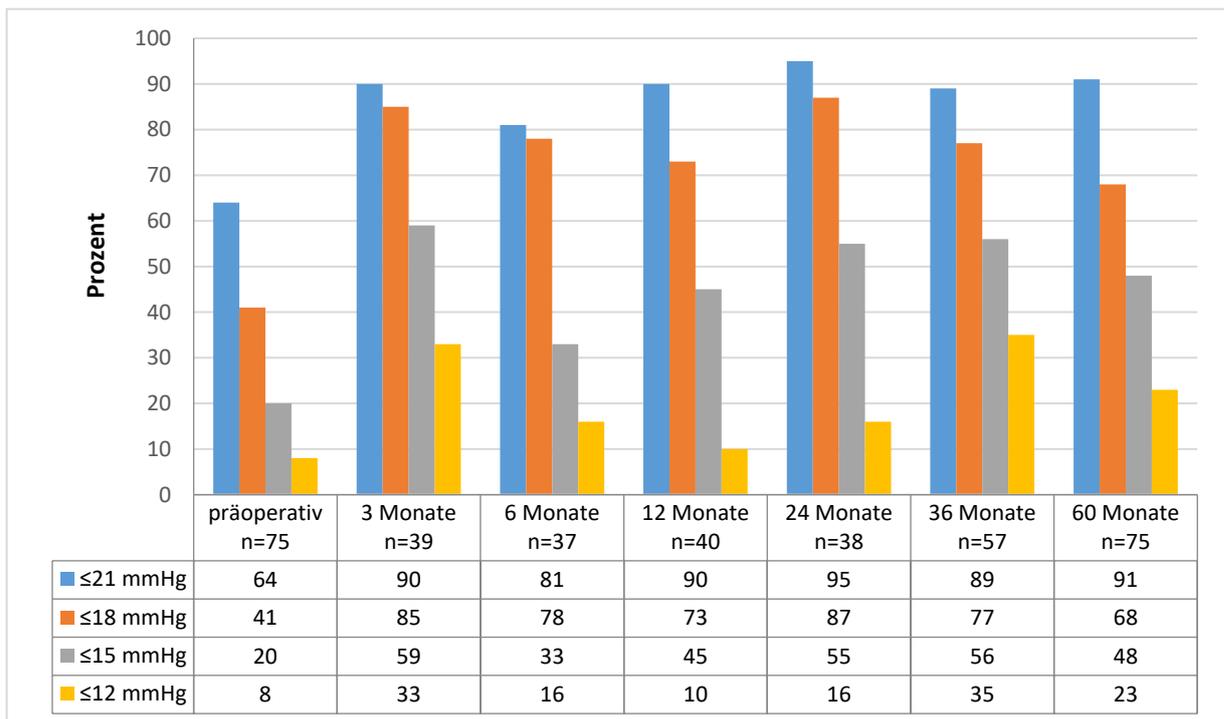


52% der nachuntersuchten Augen erreichten eine Drucksenkung von  $\geq 20\%$ . 8% davon ohne Lokaltherapie, 44% unter Lokaltherapie. Darunter werden 8% mit einem einzigen Wirkstoff behandelt, 16% mit zwei Wirkstoffen, 19% mit drei Wirkstoffen und nur 1% mit vierfacher Lokaltherapie.

Die Anzahl der Augen, deren Druck die therapielevanten Druckschwellen (21 mmHg, 18 mmHg, 15 mmHg und 12 mmHg) unterschreitet, änderte sich im Verlauf (Abb. 10).

Bei der Studienuntersuchung nach durchschnittlich fünf Jahren (n=75) erreichten 91% der Augen einen IOD von  $\leq 21$ mmHg, 68% einen IOD von  $\leq 18$ mmHg, 48% einen IOD von  $\leq 15$ mmHg und 23% einen IOD von  $\leq 12$ mmHg (Abb. 10). Das sind jeweils mehr Augen als vor der CyPass-Stent-Implantation.

Abb. 10: Prozentuale Darstellung der unterschrittenen Druckschwellen im postoperativen Verlauf (kumulativ)



In der Grafik wird prozentual gezeigt, wie viele Augen die vorab definierten Druckschwellen von 21, 18, 15 und 12 mmHg bei jeder Untersuchung unterschritten haben. Im postoperativen Verlauf zeigt sich eine deutliche Zunahme des Prozentteils der Augen, die diese therapierlevanten Druckschwellen unterschreiten. Auch noch bei der 5-Jahres-Untersuchung hatten wesentlich mehr Augen die jeweiligen Druckschwellen unterschritten als bei der präoperativen Untersuchung.

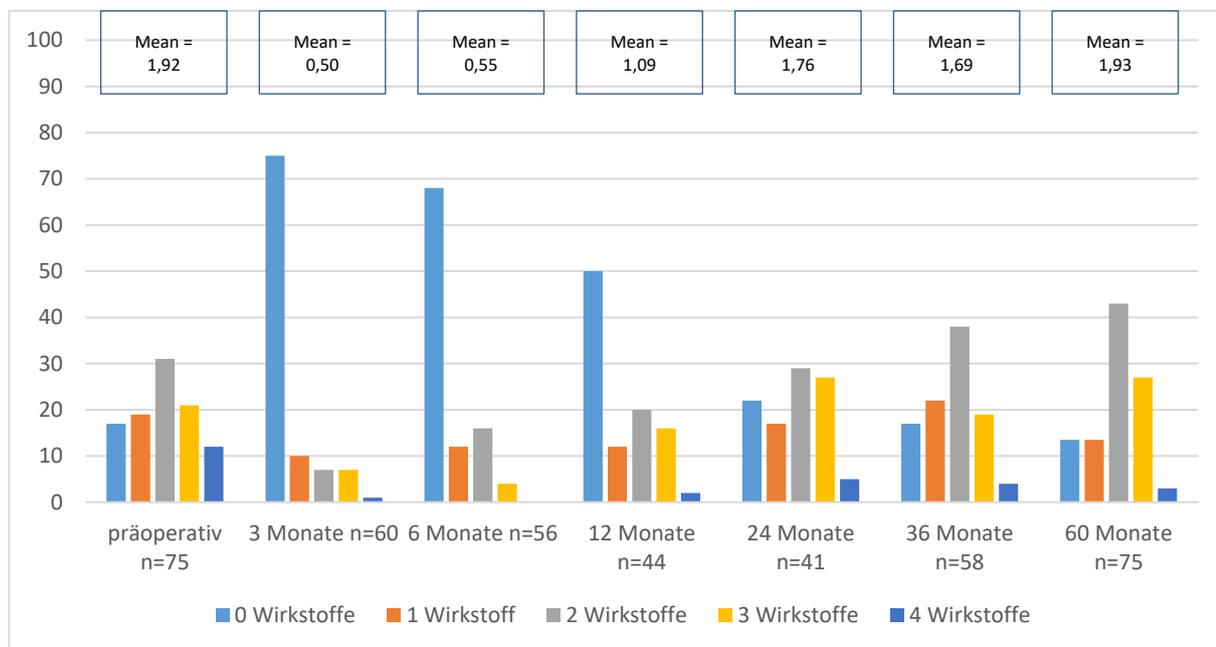
#### 4.4. Medikamentöse Therapie

Die durchschnittliche Anzahl der drucksenkenden Wirkstoffe lag präoperativ bei  $1,92 \pm 1,26$  Wirkstoffen (Spannweite 0–4 Wirkstoffe; n=75). Nach 3, 6, 12, 24, 36 und 48 Monaten lag der Durchschnitt jeweils bei  $0,5 \pm 1$  (Spannweite 0–4; n=60; missing data = 15 Augen),  $0,55 \pm 0,89$  (Spannweite 0–3; n=56; missing data = 19 Augen),  $1,09 \pm 1,25$  (Spannweite 0–4; n=44; missing data = 31 Augen),  $1,76 \pm 1,22$  (Spannweite 0–4; n=41; missing data = 34 Augen),  $1,69 \pm 1,08$  (Spannweite 0–4; n=58; missing data = 17 Augen) und  $1,75 \pm 0,86$  (Spannweite 0–3; n=16; missing data = 59 Augen).

Die Anzahl der applizierten Medikationen sinkt insgesamt nach 3, 6 und 12 Monaten klinisch relevant und statistisch signifikant ab (Friedmann ANOVA:  $p=0,00001$ ; Abb. 11). Die Anzahl der Patienten ohne ergänzende Medikation sowie der Patienten mit nur einem Wirkstoff nimmt ab dem 3. postoperativen Monat wieder ab, die Anzahl der Patienten mit 2 und 3 Wirkstoffen hingegen deutlich zu. Die Anzahl der Patienten mit 4 Wirkstoffen zeigt wiederum eine deutliche Absenkung von 12% präoperativ auf 3% bei der 5-Jahres-Untersuchung.

Bei der 5-Jahres-Untersuchung lag die durchschnittliche Anzahl der drucksenkenden Medikationen wieder bei  $1,93 \pm 1,03$  (Spannweite 0–4; n=75) und damit in der Höhe des präoperativen Medikationsbedarfs. Hier ist der Unterschied zum Ausgangsbefund statistisch nicht signifikant (Wilcoxon-Test für gepaarte Stichproben:  $p=0,39$ ; n=45).

Abb. 11: Prozentuale Darstellung der Anzahl der applizierten Wirkstoffe im postoperativen Verlauf



In der Grafik wird die prä- und postoperative Anzahl der lokal applizierten Wirkstoffe prozentual angezeigt. Bis zu 3 Jahren applizieren weniger Patienten drucksenkende Lokalthherapie als vor der CyPass-Implantation. Bis zur 5-Jahres-Untersuchung ist eine stetige Abnahme der Anzahl der Augen ohne Lokalthherapie erkennbar. Die geringe Anzahl der Augen mit 4 applizierten Wirkstoffen steigt bis zu 5 Jahre nach der Implantation nicht an. Der Mean der Anzahl der Medikamente ist der Abbildung oberhalb der Säulen eingetragen.

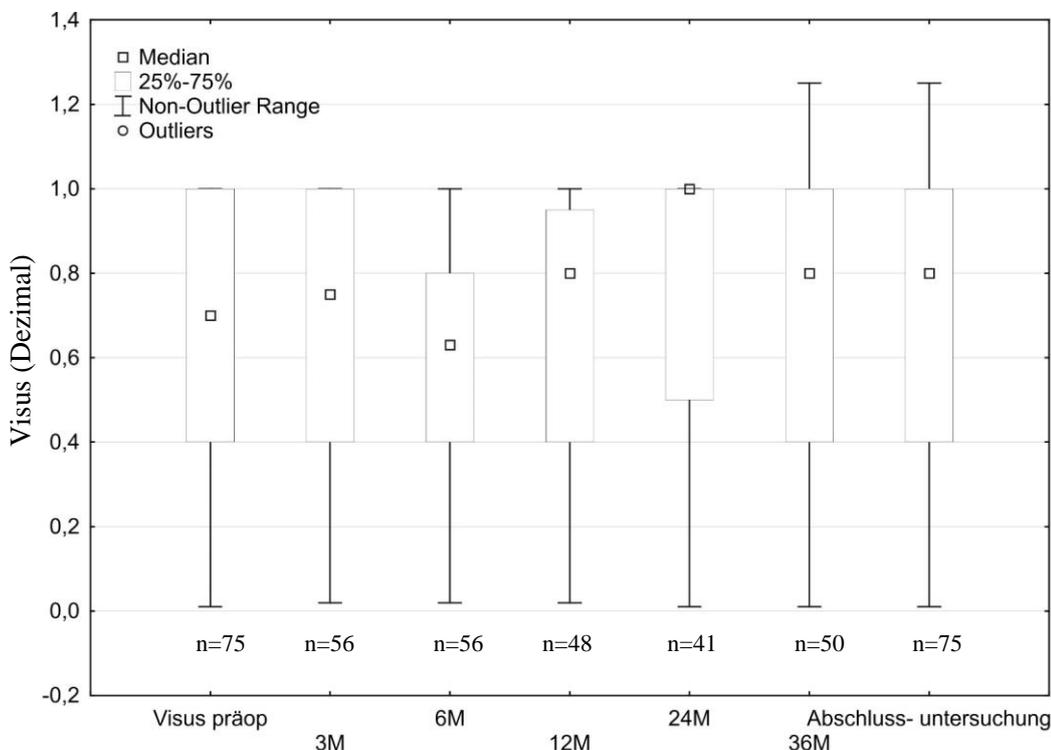
## 4.5. Visusverlauf

Der Visus wurde als Dezimalzahl dokumentiert und ausgewertet (Abb. 12). Der mediane Ausgangsvisus lag bei 0,70 (Spannweite 0,01–1,00; n=75). Nach 3, 6, 12, 24 und 36 Monaten lag der Median-Wert jeweils bei 0,75 (Spannweite 0,02–1,00; n=56; missing data = 19 Augen), 0,63 (Spannweite 0,02–1,00; n=56; missing data = 19 Augen), 0,80 (Spannweite 0,02–1,00; n=48; missing data = 27 Augen), 1,00 (Spannweite 0,01–1,00; n=41; missing data = 34 Augen) und 0,80 (Spannweite 0,01–1,25; n=50; missing data = 25 Augen). Die Friedmann – ANOVA zeigt nur für den Visus nach 2 Jahren einen signifikanten Abweichung ( $p=0,006$ ). Ohne die 2-Jahresdaten unterscheiden sich die Werte nicht signifikant ( $p=0,33$ ). Nach zwei Jahren liegt mit 41 Augen die geringste Fallzahl vor. Offensichtlich weicht die Zusammensetzung der Patienten zu diesem Termin von der Zusammensetzung zu anderen Terminen ab.

Bei der 5-Jahres-Untersuchung lag der Medianwert bei 0,80 (Spannweite 0,01 – 1,25; n=75). Der Visus bei der 5-Jahres-Untersuchung unterscheidet sich nicht signifikant von dem präoperativen Visus (Wilcoxon-Test für gepaarte Stichproben; p=0,26; n=75).

Die normale Tagesschwankung von bis zu einer Zeile der Snellen-Tafel wurde dabei nicht als Visusänderung angesehen. 40 Augen (53,3%) zeigten bei der 5-Jahres-Untersuchung keine Visusveränderung im Vergleich zum Ausgangsbefund. Bei 24 Augen (32%) war ein Visusanstieg um durchschnittlich 0,25 nachweisbar. Eine Visusminderung lag bei 11 Patienten (14,7%) um durchschnittlich 0,279 vor. Die Gründe für die Visusminderung sind wie folgt: Bei 4 Augen war die Visusminderung auf die Zunahme der Katarakt, bei 2 Augen auf einen Nachstar und bei 2 Augen auf eine okuläre Ischämie zurückzuführen. Eine Zunahme der geographischen Makulaatrophie sowie eine Stäbchen-Zapfen-Netzhautdystrophie verursachten die Visusminderung in jeweils einem Auge. Ein Fortschreiten des Glaukoms mit einer Gesichtsfeldverschlechterung und Zunahme des zentralen Skotoms verursachte die Visusminderung in einem weiteren Auge. Hier handelt es sich um einen Patienten, der nach der Operation nicht mehr zu Kontrollen bei seinem Augenarzt erschienen ist. Erst nach fünf Jahren hat er sich wieder bei seinem Augenarzt vorgestellt, der ihn wegen unzureichender Druckeinstellung unter dreifacher Lokaltherapie bei uns vorgestellt hat. In der Patientenakte ist weder die Dauer des Druckanstiegs noch die Höhe des Augeninnendrucks vor Ansetzen der Lokaltherapie dokumentiert.

Abb. 12: Box & Whisker Plot des Visusverlaufs. Ein signifikanter Unterschied lässt sich über alle Patienten hinweg nicht nachweisen

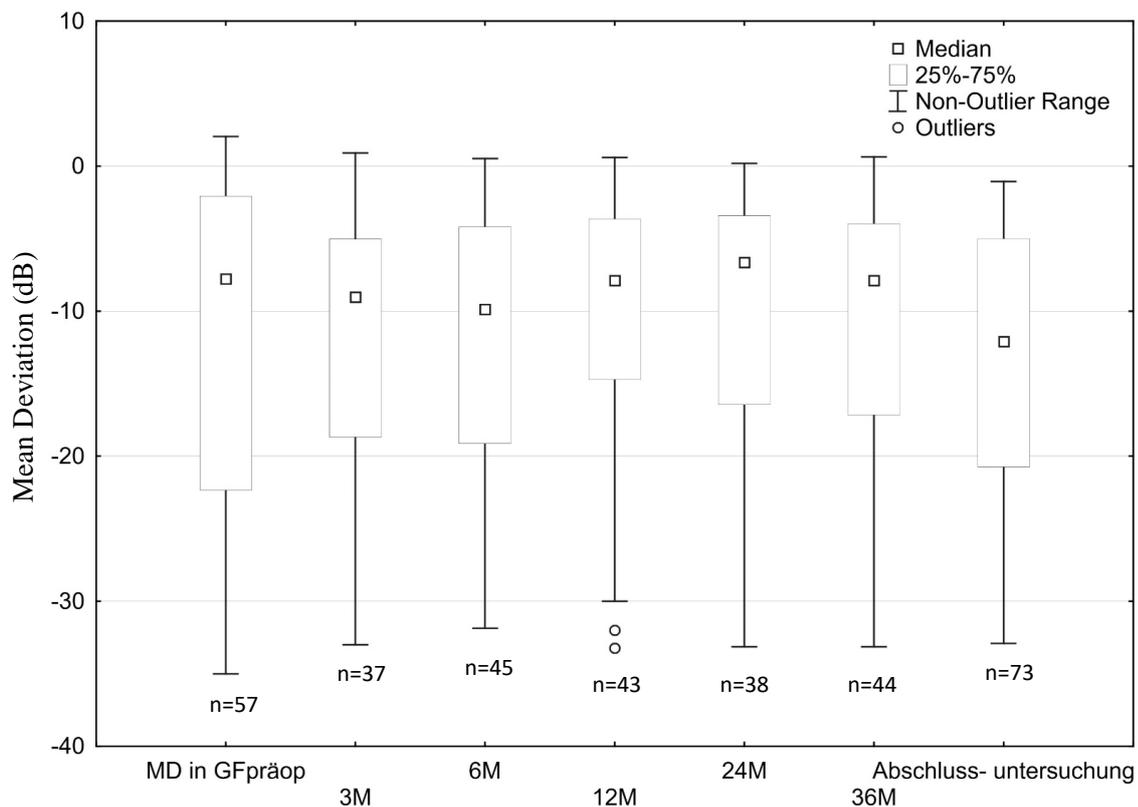


Die Darstellung des Visusverlaufs zeigt einen im Median stabilen Visus mit einer minimaler Verbesserungstendenz über den postoperativen Beobachtungszeitraum. Dieser Verlauf bestätigt sich in dem Wilcoxon-Test, zeigt aber keine statistisch signifikante Änderung der Sehschärfe nach 5 Jahren (Wilcoxon-Test für gepaarte Stichproben; p=0,26; n=75).

## 4.6. Gesichtsfeld

Präoperativ lag die Mean Deviation (MD) durchschnittlich bei  $-11,49 \pm 11,09$  dB (Spannweite  $-35,0$  bis  $+2,04$  dB;  $n=57$  Augen; missing data = 18 Augen). Nach 3, 6, 12, 24 und 36 Monaten lag die MD im Durchschnitt jeweils bei  $-11,87 \pm 9,61$  dB (Spannweite  $-33,00$  bis  $+0,90$  dB;  $n=37$  Augen; missing data = 38 Augen),  $-12,15 \pm 9,61$  dB (Spannweite  $-31,86$  bis  $+0,53$  dB;  $n=45$  Augen; missing data = 30 Augen),  $-10,19 \pm 8,82$  dB (Spannweite  $-33,24$  bis  $+0,60$  dB;  $n=43$  Augen; missing data = 32 Augen),  $-10,71 \pm 9,62$  dB (Spannweite  $-33,14$  bis  $+0,19$  dB;  $n=38$  Augen; missing data = 37 Augen) und  $-11,47 \pm 10,09$  dB (Spannweite  $-33,13$  bis  $+0,65$  dB;  $n=44$  Augen; missing data = 31 Augen). Bei der 5-Jahres-Untersuchung lag die MD im Durchschnitt bei  $-13,87 \pm 10,23$  dB (Spannweite  $-32,90$  bis  $-1,06$  dB;  $n=73$  Augen; missing data=2 Augen). Bei zwei Patienten war die Gesichtsfelduntersuchung mit dem Humphrey-Gerät sowohl präoperativ als auch postoperativ, wegen schlechter Mitarbeit, nicht möglich (Abb. 13).

Abb. 13: Box & Whisker Plot des Verlaufs der Mean Deviation



Der postoperative Verlauf der Mean-Deviation zeigt Schwankungen des Medians, weil nicht bei jedem Untersuchungstermin die Daten der gleichen Patienten vorhanden waren. Der Abfall der MD nach 5 Jahren im Vergleich zu dem präoperativen Befund ist statistisch signifikant und zeigt eine durchschnittliche Minderung um  $-1,85$  dB (Wilcoxon-Test für gepaarte Stichproben:  $p < 0,001$ ;  $n=56$ ).

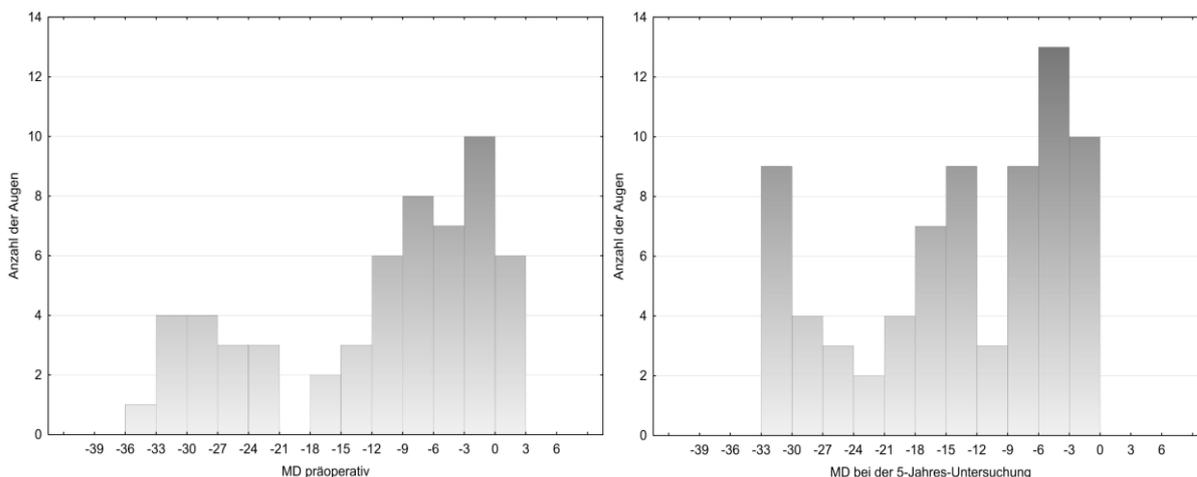
Der Unterschied zwischen der präoperativen MD und der MD bei der 5-Jahres-Untersuchung betrug im Durchschnitt  $-1,85 \pm 6,44$  dB (Median=  $-2,35$ ). Dieser Unterschied ist statistisch hoch signifikant (Wilcoxon-Test für gepaarte Stichproben:  $p < 0,001$ ;  $n=56$ ). Die präoperative Häufigkeitsverteilung

sowie die Häufigkeitsverteilung des MD-Wertes bei der 5-Jahres-Untersuchung zeigen, wie in Abb. 14 dargestellt, zweigipflige Kurven.

23 der nachuntersuchten Augen (40%; n=57; missing Data = 18) zeigten eine MD-Verminderung von mehr als 3 dB nach durchschnittlich 4,76 Jahren. Eine Verschlechterung von mehr als 5 dB wurde bei 11 Augen nach durchschnittlich 4,49 Jahren festgestellt (19,3%; n=57 Augen; missing data = 18 Augen).

Durchschnittlich hat sich die MD bei den nachuntersuchten 56 Augen im Mittelwert um 1,85 dB in 4,91 Jahren (-0,38 dB/Jahr) und im Median um 2,35 dB in 5,04 Jahren (0,47 dB/Jahr) verschlechtert.

Abb. 14: Häufigkeitsverteilung des MD-Wertes der nachuntersuchten Augen präoperativ und bei der 5-Jahres-Untersuchung



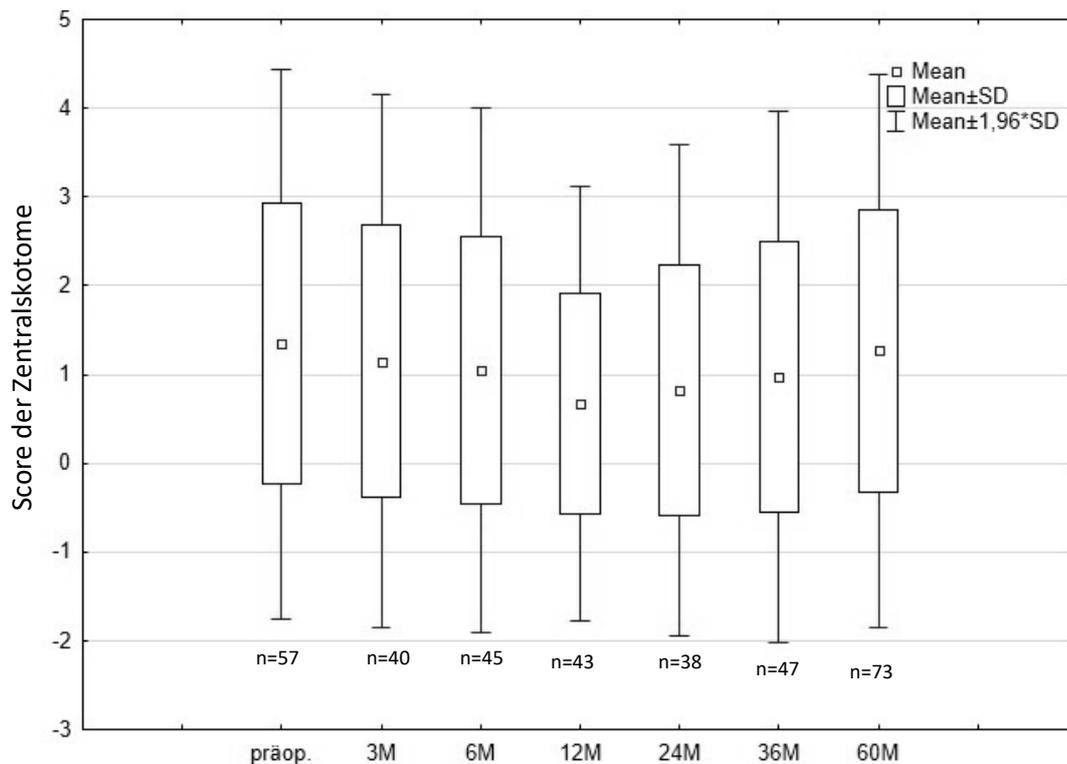
Die Häufigkeitsverteilung des MD-Wertes präoperativ zeigt eine zweigipflige Verteilung mit einer Streuung von +5 dB bis -40 dB. Die Mehrheit der nachuntersuchten Augen wiesen einen milden bis moderaten Gesichtsfeldausfall auf. Die Häufigkeitsverteilung bei der 5-Jahres-Untersuchung zeigt eine Verschiebung hin zu höheren Schwergesaden. Der Unterschied zum präoperativen Befund ist nach 5 Jahren statistisch signifikant (Wilcoxon-Test für gepaarte Stichproben:  $p < 0,001$ ;  $n = 56$ ).

Der PSD-Wert (Pattern Standard Deviation) lag präoperativ im Durchschnitt bei  $5,62 \pm 3,70$  dB (Spannweite 1,08 bis 13,60 dB; n=57 Augen; missing data = 18 Augen). Nach 3, 6, 12, 24 und 36 Monaten lag dieser Wert jeweils bei  $6,07 \pm 4,00$  dB (Spannweite 1,23 bis 16,57 dB; n=37 Augen; missing data = 38 Augen),  $5,98 \pm 4,05$  dB (Spannweite 1,01 bis 13,86 dB; n=46 Augen; missing data = 29 Augen),  $6,01 \pm 4,40$  dB (Spannweite 1,25 bis 15,66 dB; n=43 Augen; missing data = 32 Augen),  $5,94 \pm 4,31$  dB (Spannweite 1,21 bis 16,99 dB; n=38 Augen; missing data = 37 Augen) und  $5,79 \pm 4,03$  dB (Spannweite 1,39 bis 15,90 dB; n=44 Augen; missing data = 31 Augen). Bei der 5-Jahres-Untersuchung lag der PSD-Wert durchschnittlich bei  $5,63 \pm 3,73$  dB (Spannweite 1,20 bis 14,48 dB; n=73 Augen; missing data = 2). Der Unterschied zu dem Ausgangsbefund ist statistisch nicht signifikant (Wilcoxon-Test für gepaarte Stichproben:  $p = 0,168$ ,  $n = 55$ ).

Der Score für die Zentralskotome betrug präoperativ im Durchschnitt  $1,35 \pm 1,58$  Punkte (Spannweite 0 – 4 Punkte; n=57 Augen, missing data=18). Nach 3, 6, 12, 24 und 36 Monaten lag die Anzahl der Gesichtsfeldpunkte mit einer Sensitivität  $\leq 10$  dB im Durchschnitt jeweils bei  $1,15 \pm 1,53$  Punkten (Spannweite 0–4 Punkte; n=40 Augen; missing data = 35 Augen),  $1,04 \pm 1,51$  Punkten (Spannweite 0 –

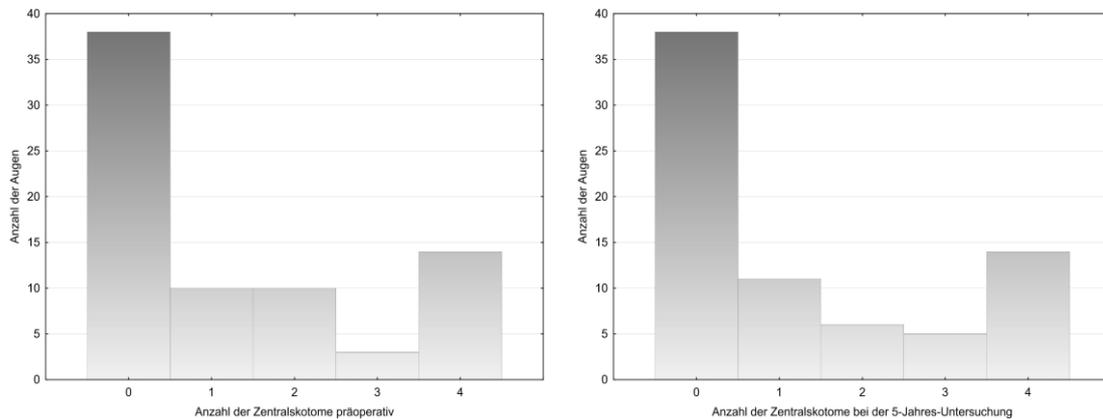
4 Punkte; n=45 Augen; missing data = 30 Augen),  $0,67 \pm 1,25$  Punkten (Spannweite 0 – 4 Punkte; n=43 Augen; missing data = 32 Augen),  $0,82 \pm 1,41$  Punkten (Spannweite 0 – 4 Punkte; n=38 Augen; missing data = 37 Augen) und  $0,98 \pm 1,53$  Punkten (Spannweite 0 – 4 Punkte; n=47 Augen; missing data = 28 Augen). Bei der 5-Jahres-Untersuchung lag die Anzahl im Durchschnitt bei  $1,27 \pm 1,59$  Punkten (Spannweite 0 – 4 Punkte; n=73 Augen; missing data=2 Augen; Abb. 15). Die geringfügige Minderung der Anzahl der zentralen Gesichtsfeldausfälle ist im Vergleich zum präoperativen Ausgangsbefund nicht statistisch signifikant (Wilcoxon-Test für gepaarte Stichproben:  $p=0,775$ ; n=73). Die Häufigkeitsverteilung der Zentralskotome bei den nachuntersuchten präoperativ und nach 5 Jahren zeigt kaum eine Veränderung (Abb. 16).

Abb. 15: Box & Whisker Plot Darstellung des zentralen Gesichtsfeldscores



In der gesamten Untersuchungsgruppe zeigen die Augen im postoperativen Verlauf keine Verschlechterungstendenz des zentralen Gesichtsfeldes bezüglich des Auftretens von Zentralskotomen. Der Unterschied zum präoperativen Befund ist statistisch nicht signifikant (Wilcoxon-Test für gepaarte Stichproben:  $p=0,775$ ; n=73). Die Schwankungen zwischen den Untersuchungsterminen sind auch darauf zurückzuführen, dass zu unterschiedlichen Terminen die Daten unterschiedlicher Patienten vorlagen.

Abb. 16: Häufigkeitsverteilung der Zentralskotome der nachuntersuchten Augen präoperativ und bei der 5-Jahres-Untersuchung



Die Häufigkeitsverteilung zeigt, dass die Anzahl der Zentralskotome fast unverändert blieb. Die meisten Augen zeigten präoperativ keine Zentralskotome. Auch nach 5 Jahren blieb diese Anzahl stabil. Allerdings zeigt sich eine leichte Verschiebung der Patienten mit 1 bis 2 Zentralskotomen in die Gruppe der Augen mit 3 Zentralskotomen. Die Gruppe mit sehr ausgeprägtem Gesichtsfeldschaden mit 4 Zentralskotomen blieb nach 5 Jahren im Vergleich zum präoperativen Befund unverändert.

Angelehnt an die Klassifikation nach Hodapp wurde das Glaukomstadium anhand einer Kombination des MD-Wertes und der Anzahl der zentralen Skotome in 3 Stufen eingeteilt. Wir haben 26 Augen (34,7%; n=75) mit mildem Glaukom, 16 Augen (21,3%; n=75) mit moderatem Glaukom und 33 Augen (44%; n=75) mit fortgeschrittenem Glaukom klassifiziert. Die folgende Tabelle zeigt die Lagemaße der Mean-Deviation in den drei Glaukomstadien.

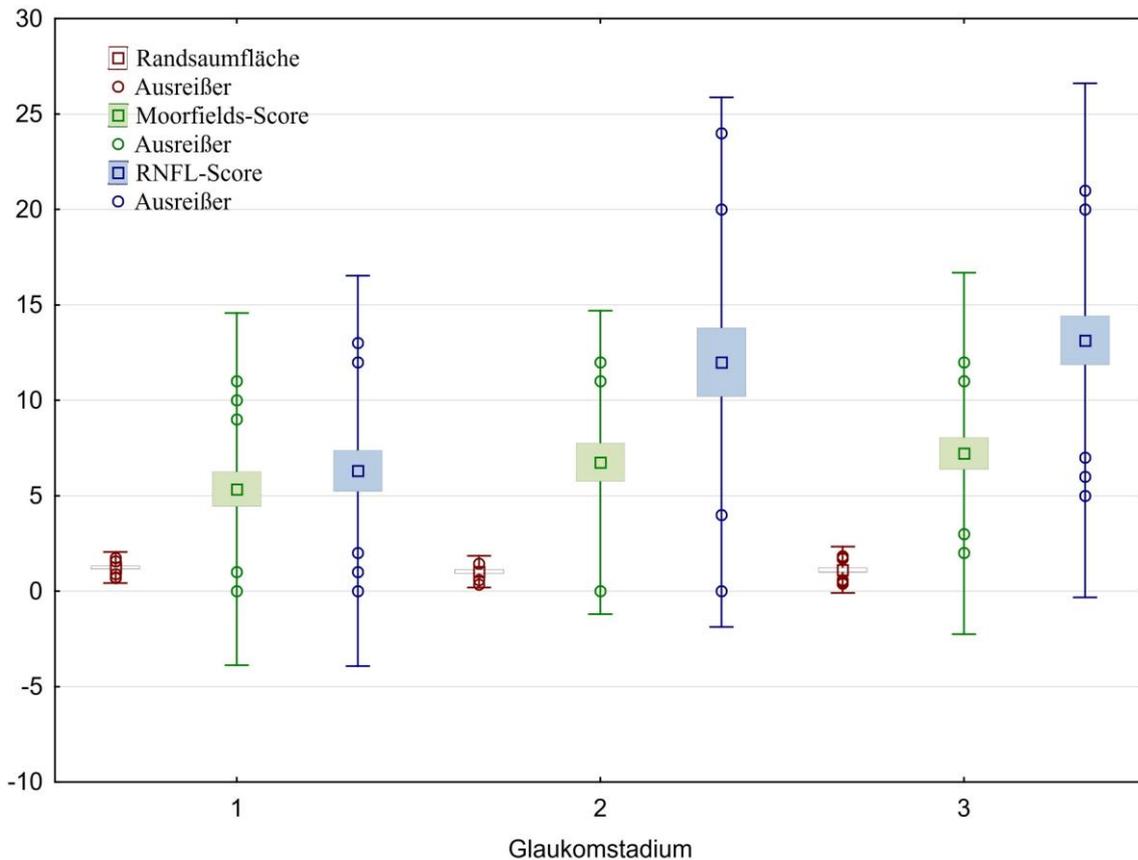
Tab. 3 Glaukomstadien und MD-Lagemaße

	n	MD	Median	Minimum	Maximum
Mildes Glaukom	23	-1,58 ± 2,28	-1,4	-5,79	2,04
Moderates Glaukom	14	-8,72 ± 1,90	-8,35	-11,97	-6,32
Fortgeschrittenes Glaukom	20	-24,85 ± 6,44	-26,25	-35	-13,18

Tab. 3 zeigt die Lagemaße der Mean Deviation (MD) in den drei Glaukomstadien. Die Fallzahl variiert wegen fehlender MD-Daten der Patienten, die präoperativ mit dem Tübinger-Automated-Perimeter. Diese wurden anhand der Anzahl der Zentralskotome eingestuft.

Diese Einstufung deckt sich mit der durchschnittlichen präoperativen Randsaumfläche im HRT (mild = 1,24 mm<sup>2</sup>; moderat = 1,02 mm<sup>2</sup>; fortgeschritten = 1,12 mm<sup>2</sup>), Moorfields-Score (mild = 5,35; moderat = 6,75; fortgeschritten = 7,22) und RNFL-Score (mild = 6,3; moderat = 12; fortgeschritten = 13,1; Abb. 17).

Abb. 17: präoperative Papillenbefunde der verschiedenen Glaukomstadien



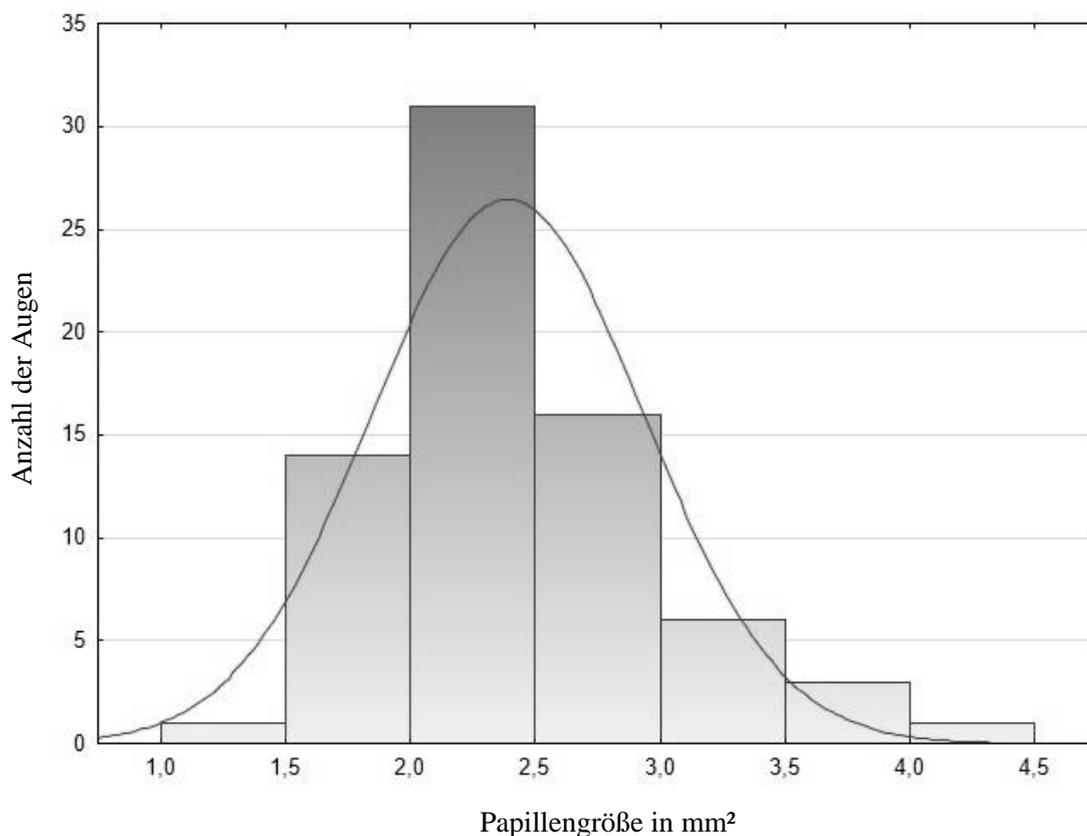
Die Unterteilung der nachuntersuchten Augen in 3 Glaukomstadien mittels des präoperativen Gesichtsfeldbefundes deckt sich mit den Befunden der präoperativen Papillenvermessung. Die Randsaumfläche ist bei den mit mildem Glaukom klassifizierten Augen im Durchschnitt größer als bei den anderen beiden Gruppen. Dieser Unterschied ist jedoch statistisch nicht signifikant (Kruskal-Wallis-ANOVA-Test;  $p=0,2$ ;  $n=74$ ). Der Moorfields-Score zeigt mit zunehmend fortgeschrittenem Glaukomstadium einen steigenden Glaukomschaden, der Unterschied ist allerdings statistisch nicht signifikant (Kruskal-Wallis-ANOVA-Test;  $p=0,3$ ;  $n=74$ ). Auch der RNFL-Befund zeigt bei steigendem Glaukomstadium einen statistisch signifikanten, schlechteren RNFL-Score (Kruskal-Wallis-ANOVA-Test;  $p=0,002$ ;  $n=66$ ).

#### 4.7. Papillenvermessung mittels Heidelberg Retina Tomograph II (HRT II):

Die Papillengröße lag in unserer Untersuchungsgruppe durchschnittlich bei  $2,39 \pm 0,54$  mm<sup>2</sup> (Spannweite 1,38 – 4,38; Median=2,28,  $n=75$ ; Abb. 18) und damit im Normbereich für Kaukasier (1,6 – 2,8 mm<sup>2</sup>) [13]. Bei 63 Augen (84% von 75 Augen) lag die Papillengröße im Normbereich [13]. Bei 10 Augen (13,3% von 75 Augen) stellten wir eine Makropapille und bei 2 Augen (2,7% von 75 Augen) eine Mikropapille fest.

Bei den Augen mit Makropapille war präoperativ ein Pseudoglaukom ausgeschlossen worden. Vier dieser Augen hatten präoperativ schon Zentralskotome. Die restlichen 6 Augen ohne Zentralskotome hatten bereits glaukomatöse Gesichtsfeldveränderungen mit einem durchschnittlichen MD-Wert von -7,56 dB (Spannweite: -3,75 bis -17,49; n=12).

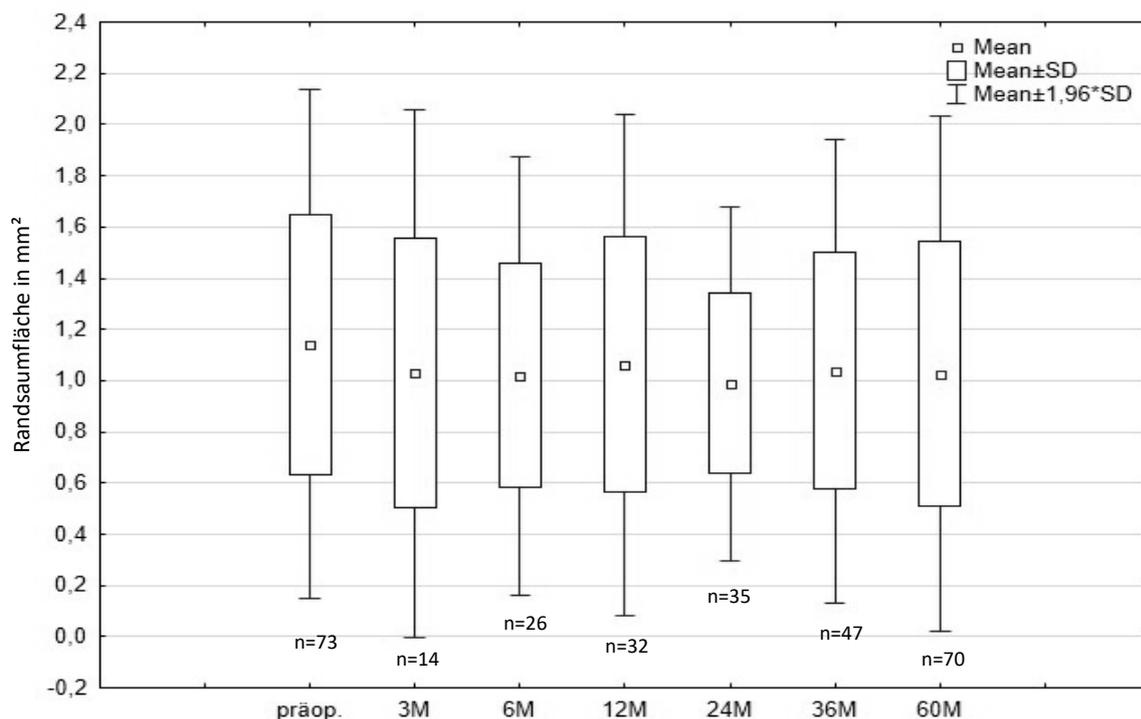
Abb. 18: Häufigkeitsverteilung der Papillengröße



84% der Augen haben eine normale Papillengröße. In den Grenzbereichen zeigt sich eine Makropapille bei 13,3% und eine Mikropapille bei 2,7% der nachuntersuchten Augen.

Die durchschnittliche Randsaumfläche lag präoperativ bei  $1,14 \pm 0,51 \text{ mm}^2$  (Spannweite 0,19 – 2,80  $\text{mm}^2$ ; Median=1,06  $\text{mm}^2$ ; n=73 Augen; missing data = 2 Augen). Nach 3, 6, 12, 24 und 36 Monaten lag die Randsaumfläche im Durchschnitt jeweils bei  $1,03 \pm 0,55 \text{ mm}^2$  (Spannweite 0,17 – 2,00  $\text{mm}^2$ ; Median = 1,04  $\text{mm}^2$ ; n=14 Augen; missing data = 61 Augen),  $1,02 \pm 0,44 \text{ mm}^2$  (Spannweite 0,37, - 1,91  $\text{mm}^2$ ; Median = 0,97  $\text{mm}^2$ ; n=26 Augen; missing data = 49 Augen),  $1,06 \pm 0,50 \text{ mm}^2$  (Spannweite 0,15 – 1,87  $\text{mm}^2$ ; Median=0,98  $\text{mm}^2$ ; n=32 Augen; missing data = 43 Augen),  $0,99 \pm 0,35 \text{ mm}^2$  (Spannweite 0,38 – 1,64  $\text{mm}^2$ ; Median=0,92  $\text{mm}^2$ ; n=35 Augen; missing data = 40 Augen) und  $1,04 \pm 0,46 \text{ mm}^2$  (Spannweite 0,16 – 2,02  $\text{mm}^2$ ; Median=0,96  $\text{mm}^2$ ; n=47 Augen; missing data = 28 Augen). Bei der 5-Jahres-Untersuchung lag die Randsaumfläche durchschnittlich bei  $1,03 \pm 0,51 \text{ mm}^2$  (Spannweite 0,17 – 2,27  $\text{mm}^2$ ; Median=0,91  $\text{mm}^2$ ; n=70 Augen; missing data = 5 Augen). Bei 5 Augen war bei der 5-Jahres-Untersuchung, wegen fehlender Mitarbeit des Patienten oder dichter Medientrübung, keine HRT-Messung möglich (Abb. 19).

Abb. 19: Box & Whisker Plot des Verlaufs der Papillenrandsaumfläche

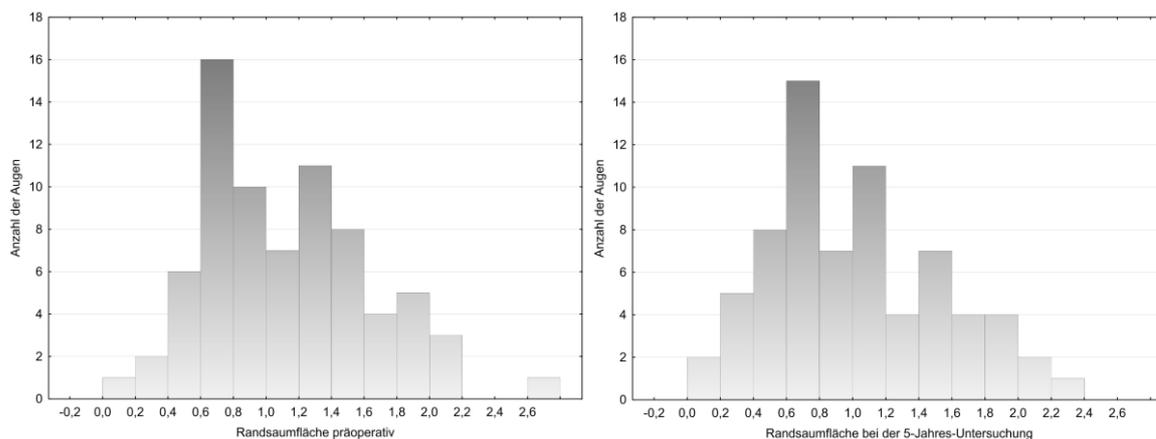


Die Verlaufsgrafik zeigt eine leichte Abnahme der Randsaumfläche für die nachuntersuchten Augen im postoperativen Verlauf. Der Unterschied ist nur zwischen der präoperativen und der Randsaumfläche nach 5 Jahren statistisch signifikant (Wilcoxon-Test für gepaarte Stichproben:  $p=0,028$ ;  $n=63$ ). Die Schwankungen zwischen den Untersuchungsterminen sind auch darauf zurückzuführen, dass zu unterschiedlichen Terminen die Daten unterschiedlicher Patienten vorlagen.

Der Unterschied zwischen der präoperativen Randsaumfläche von  $1,14 \text{ mm}^2$  und dem Befund bei der 5-Jahres-Untersuchung ( $1,03 \text{ mm}^2$ ) ist statistisch signifikant (Wilcoxon-Test für gepaarte Stichproben:  $z=2,19$ ;  $p=0,028$ ;  $n=63$ ). Die Häufigkeitsverteilung der Randsaumfläche der nachuntersuchten Augen ist in Abb. 21 dargestellt.

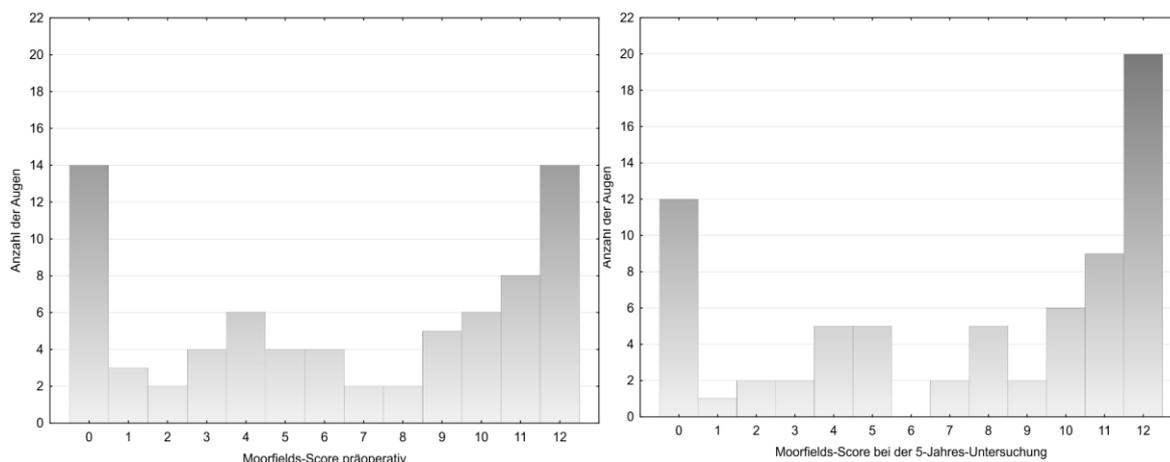
Die Beurteilung der Papillenveränderungen erfolgte zusätzlich mit Hilfe der Moorfields-Regressionsanalyse. Die Häufigkeitsverteilung des präoperativen Moorfields-Scores zeigt eine angedeutet dreigipflige Verteilung in eine Gruppe mit minimalem bis fehlendem Glaukomschaden (Score 0-1), mäßigem Glaukomschaden (Score 2-7) und fortgeschrittenem bis schwerem Glaukomschaden (Score 8-12). Diese Verteilung deckt sich mit den von uns definierten Glaukomstadien (Abb. 17). Die Häufigkeitsverteilung des postoperativen Moorfields-Scores zeigt im Vergleich zur präoperativen Verteilung eine Verschiebung hin zu höheren Schweregraden (Abb. 20).

Abb. 21: Häufigkeitsverteilung der Randsaumfläche der nachuntersuchten Augen präoperativ und bei der 5-Jahres-Untersuchung



Die präoperative sowie die postoperative Häufigkeitsverteilung zeigen eine angedeutete dreigipflige Verteilung, die sich mit den 3 Glaukomstadien deckt (Abb. 17). Der Unterschied des 5-Jahres-Befundes im Vergleich zum präoperativen Befund ist statistisch signifikant (Wilcoxon-Test für gepaarte Stichproben:  $p=0,028$ ;  $n=63$ ).

Abb. 20: Häufigkeitsverteilung der Augen bei dem Moorfields-Score präoperativ und bei der 5-Jahres-Untersuchung



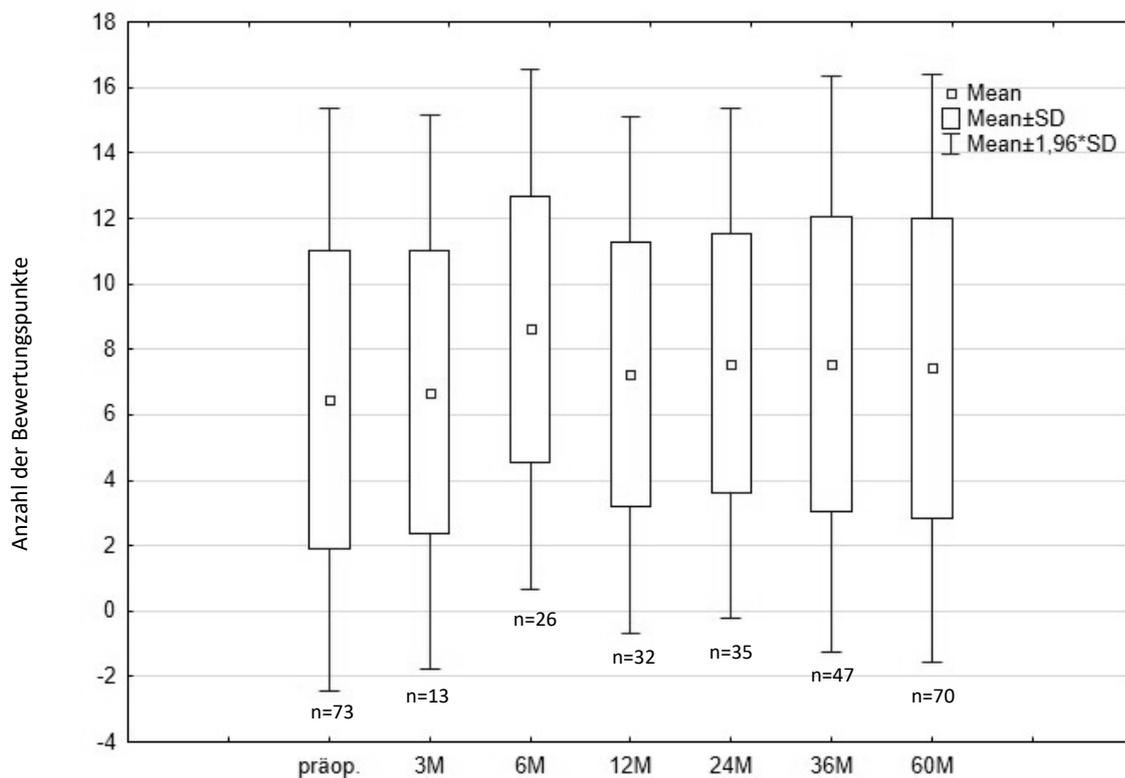
Die Häufigkeitsverteilung des präoperativen Moorfields-Scores zeigt eine angedeutet dreigipflige Verteilung mit einer Gruppe mit minimalem bis fehlendem Glaukomschaden (Score 0-1), einer Gruppe mit mäßigem Glaukomschaden (Score 2-7) und einer mit fortgeschrittenem bis schwerem Glaukomschaden (Score 8-12). Die Häufigkeitsverteilung des postoperativen Moorfields-Scores zeigt im Vergleich zur präoperativen Verteilung eine Verschiebung hin zu höheren Schweregraden. Der Unterschied zum präoperativen Befund zeigt statistisch einen starken Trend (Wilcoxon-Test für gepaarte Stichproben:  $p=0,052$ ;  $n=39$ ).

Die durchschnittliche Punktzahl lag präoperativ bei  $6,46 \pm 4,55$  Punkten (Spannweite 0 – 12 Punkte; Median=6,5 Punkte;  $n=73$  Augen; missing data=2 Augen). Nach 3, 6, 12, 24 und 36 Monaten lag die Anzahl jeweils bei  $6,69 \pm 4,33$  Punkten (Spannweite 0 – 12 Punkte; Median=6,0 Punkte;  $n=14$  Augen; missing data=62 Augen),  $8,62 \pm 4,05$  Punkten (Spannweite 0–12 Punkte; Median=10,5 Punkte;  $n=26$  Augen; missing data=49 Augen),  $7,23 \pm 4,03$  Punkten (Spannweite 0 – 12 Punkte; Median=7,0 Punkte;

n=32 Augen; missing data=44 Augen),  $7,57 \pm 3,97$  Punkten (Spannweite 0 – 12 Punkte; Median=9,0 Punkte; n=35 Augen; missing data=35 Augen) und  $7,55 \pm 4,49$  Punkten (Spannweite 0 – 12 Punkte; Median=10,0; n=47 Augen; missing data=28 Augen).

Bei der 5-Jahres-Untersuchung lag dieser Wert bei  $7,42 \pm 4,58$  Punkten (Spannweite: 0 – 12 Punkte; Median=9,0 Punkte; n=70 Augen; missing data=5 Augen; Abb. 22). Der Unterschied zum präoperativen Befund zeigte einen starken Trend (Wilcoxon-Test für gepaarte Stichproben:  $Z=1,94$ ;  $p=0,052$ ;  $n=39$ , Abb. 22).

Abb. 22: Box & Whisker Plot des Verlaufs des Scores der Moorfields-Regressionsanalyse



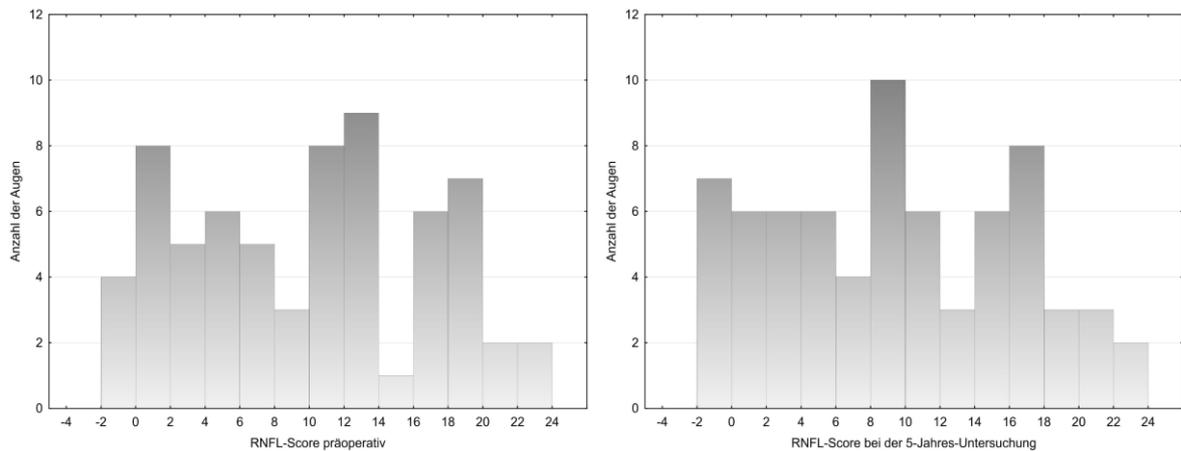
Der postoperative Verlauf der Moorfields-Regressionsanalyse zeigt einen starken Trend bezüglich der Zunahme des Glaukomschadens (Wilcoxon-Test für gepaarte Stichproben:  $Z=1,94$ ;  $p=0,052$ ;  $n=39$ ). Durch die niedrige Fallzahl bei den Interimsuntersuchungen schwankt der Mean-Score in den ersten drei Jahren relativ stark. Nach 5 Jahren ist ein Anstieg des Mean-Moorfields-Scores von 6,46 auf 7,42 darstellbar.

## 4.8. Nervenfaserdickenmessung mittels OCT

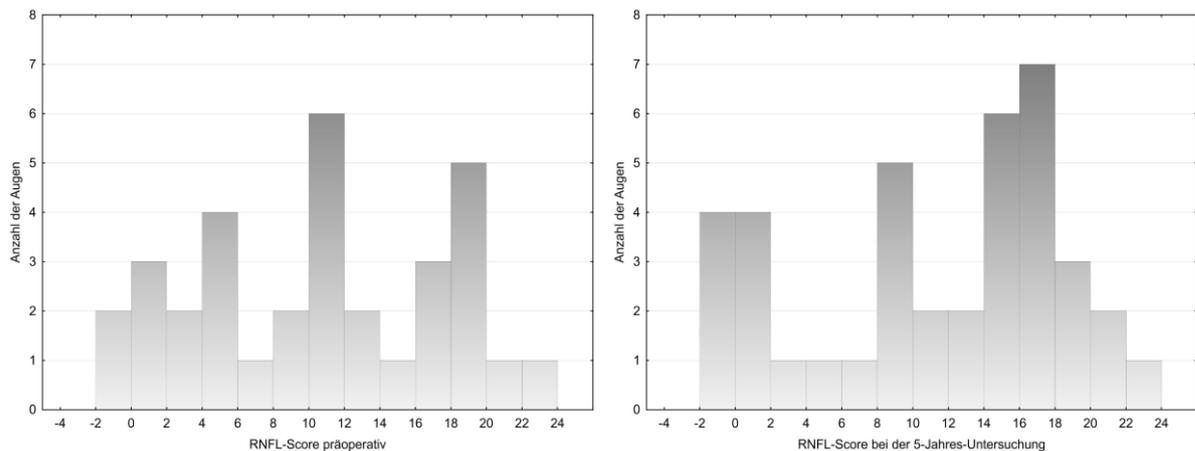
Die Häufigkeitsverteilung des RNFL-Scores präoperativ und bei der 5-Jahres-Untersuchung zeigt auch wie in dem Papillen-HRT eine dreigipflige Kurve (Abb. 23), die sich mit den von uns definierten 3 Glaukomstadien deckt (Abb. 17). Die erste Gruppe sind Augen mit mildem Glaukomschaden (RNFL-Score 0-8). Die zweite Gruppe sind die Augen mit moderatem Glaukomschaden (RNFL-Score 9-15) und die dritte Gruppe mit dem fortgeschrittenen Glaukomschaden (RNFL-Score 16-24).

Abb. 23:

a) Häufigkeitsverteilung nach RNFL-Score präoperativ und bei der Abschlussuntersuchung (Stratus- & Cirrus-OCT)



b) Häufigkeitsverteilung nach RNFL-Score bei den nur mit Stratus-OCT gemessenen Augen präoperativ und bei der Abschlussuntersuchung

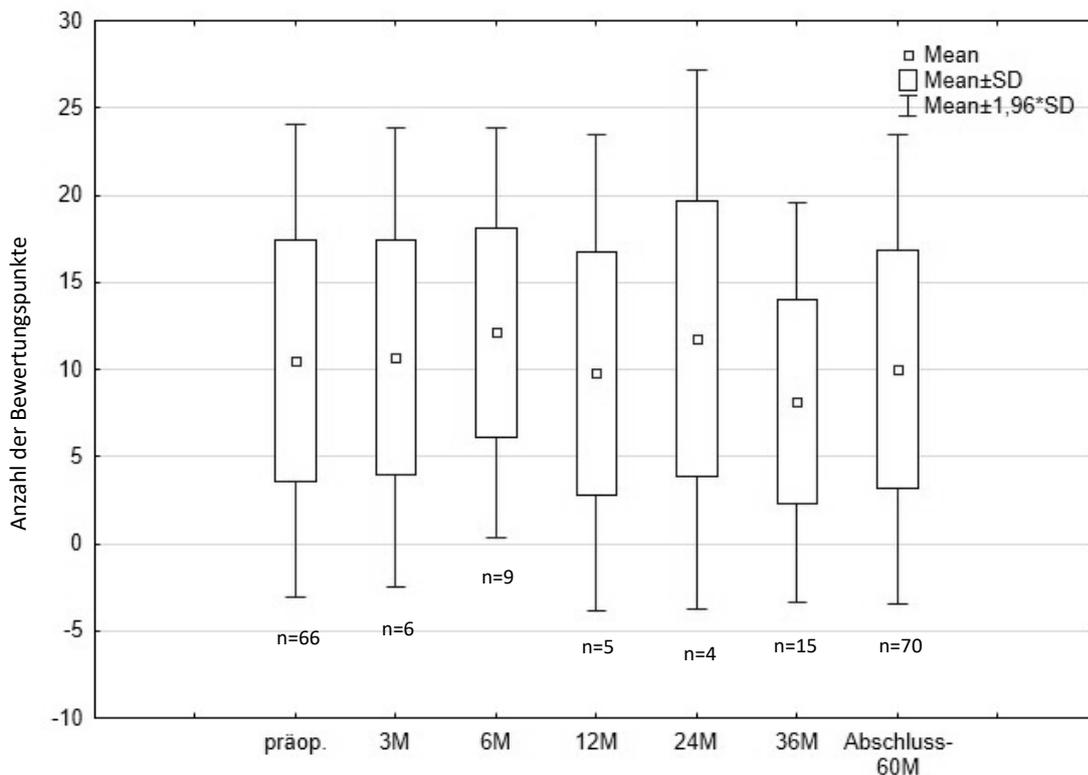


Die Häufigkeitsverteilung des präoperativen RNFL-Scores (a) und b) linksseitig) zeigt eine angedeutet dreigipflige Verteilung entsprechend der Gruppe mit minimalem bis fehlendem Glaukomschaden (Score 0-8), mäßigem Glaukomschaden (Score 9-15) und fortgeschrittenem Glaukomschaden (Score 16-24). Die Häufigkeitsverteilung des postoperativen Moorfields-Scores bei den mit Stratus- sowie mit Cirrus-OCT nachuntersuchten Augen (a) rechtsseitig) zeigt eine ähnliche Verteilung wie präoperativ mit einer höheren Anzahl von Augen in jeder Gruppe (präoperativ lagen nicht bei allen Patienten die Daten vor). Der Unterschied zum präoperativen Befund ist nicht signifikant (Wilcoxon-Test für gepaarte Stichproben:  $p=0,123$ ;  $n=55$ ).

Bei der separaten Auswertung der prä- und postoperativ ausschließlich mit dem Stratus-OCT gemessenen Augen zeigt der Vergleich des präoperativen RNFL-Scores mit dem 5-Jahres-RNFL-Score (b) rechtsseitig) eine Verschiebung hin zu höheren Schweregraden. Diese Verschiebung ist jedoch nicht statistisch signifikant (Wilcoxon-Test für gepaarte Stichproben:  $p=0,66$ ;  $n=31$ ).

Der durchschnittliche RNFL-Score der Nervenfaserdickenmessung lag präoperativ bei  $10,50 \pm 6,91$  Punkten (Spannweite 0 – 24 Punkte; Median=12 Punkte; n=66 Augen; missing data = 9 Augen). Nach 3, 6, 12, 24 und 36 Monaten lag der RNFL-Score jeweils bei  $10,67 \pm 6,71$  Punkten (Spannweite 1 – 19 Punkte; Median=10,5 Punkte; n=6 Augen; missing data = 69 Augen),  $12,11 \pm 5,99$  Punkten (Spannweite 1 – 19 Punkte; Median=13 Punkte; n=9 Augen; missing data = 66 Augen),  $9,80 \pm 6,98$  Punkten (Spannweite 0 – 19 Punkte; Median=9 Punkte; n=5 Augen; missing data = 70 Augen),  $11,75 \pm 7,88$  Punkten (Spannweite 0 – 17 Punkte; Median=15 Punkte; n=4 Augen; missing data = 71 Augen) und  $8,13 \pm 5,84$  Punkten (Spannweite 0 – 18 Punkte; Median=7; n=15 Augen; missing data = 60 Augen). Bei der 5-Jahres-Untersuchung lag dieser Wert bei  $10,01 \pm 6,85$  Punkten (Spannweite 0 – 24 Punkte; Median=10 Punkte; n=70 Augen; missing data = 5 Augen; Abb. 24).

Abb. 24: Box & Whisker Plot des Verlaufs des RNFL-Scores



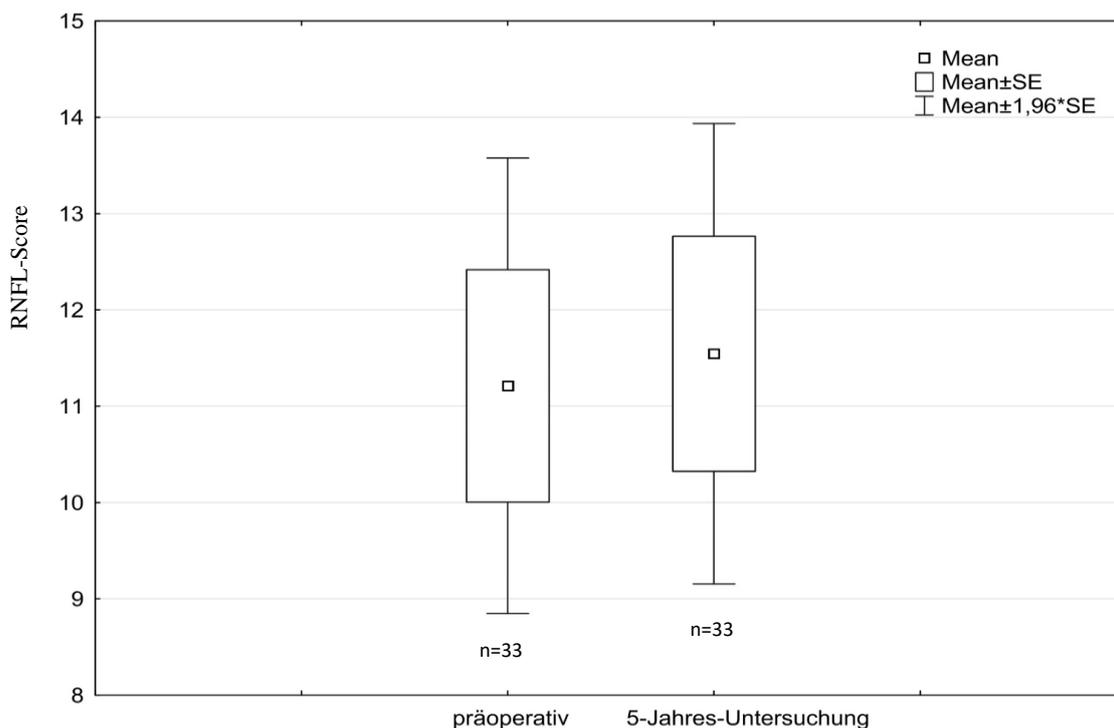
Der Verlauf des RNFL-Scores zeigt in den ersten postoperativen Jahren Schwankungen, die auf die niedrige Anzahl der untersuchten Augen zurückzuführen ist. Verglichen mit dem präoperativen Befund zeigt der RNFL-Score bei der 5-Jahres-Untersuchung keinen statistisch signifikanten Unterschied (Wilcoxon-Test für gepaarte Stichproben:  $p=0,123$ ;  $n=55$ ).

Der Unterschied zwischen dem Ausgangsbefund und dem Abschlussbefund ist statistisch nicht signifikant (Wilcoxon-Test für gepaarte Stichproben:  $Z=1,54$ ;  $p=0,123$ ;  $n=55$ ).

Eine paarweise Datenauswertung zeigte, dass sich der RNFL-Score bei 42 Augen (60%) leicht verschlechtert hatte. Bei 5 Augen (7%) blieb sie stabil und bei 23 Augen (33%) zeigte sich eine tendenzielle Besserung (Abb. 23).

Wenn wir die Augen in 2 Gruppen, je nach Messgerät bei der 5-Jahres-Untersuchung, unterteilen, zeigen die Daten beider Gruppen präoperativ keinen signifikanten Unterschied (Mann-Whitney-U-Test:  $p=0,24$ ). 33 Augen wurden präoperativ und bei der 5-Jahres-Untersuchung mit demselben Stratus-OCT-Gerät gemessen. Diese zeigen auch keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen dem präoperativen Befund und dem Befund der 5-Jahres-Untersuchung (Wilcoxon-Test für gepaarte Stichproben:  $Z=0,44$ ;  $p=0,66$ ;  $n=31$ ; Abb. 25).

Abb. 25: Box & Whisker Plot Vergleich der präoperativen und Abschluss-Daten in der Gruppe, die mit demselben Gerät gemessen wurden



Ein Vergleich des RNFL-Scores bei den Augen, die präoperativ und bei der 5-Jahres-Untersuchung mit demselben Stratus-OCT gemessen wurden, zeigt sich ein leichtes Fortschreiten des Glaukomschadens von durchschnittlich 11,2 Punkten präoperativ auf 11,8 Punkte bei der 5-Jahres-Untersuchung. Dieser Unterschied ist statistisch nicht signifikant (Wilcoxon-Test für gepaarte Stichproben:  $p=0,66$ ;  $n=31$ ).

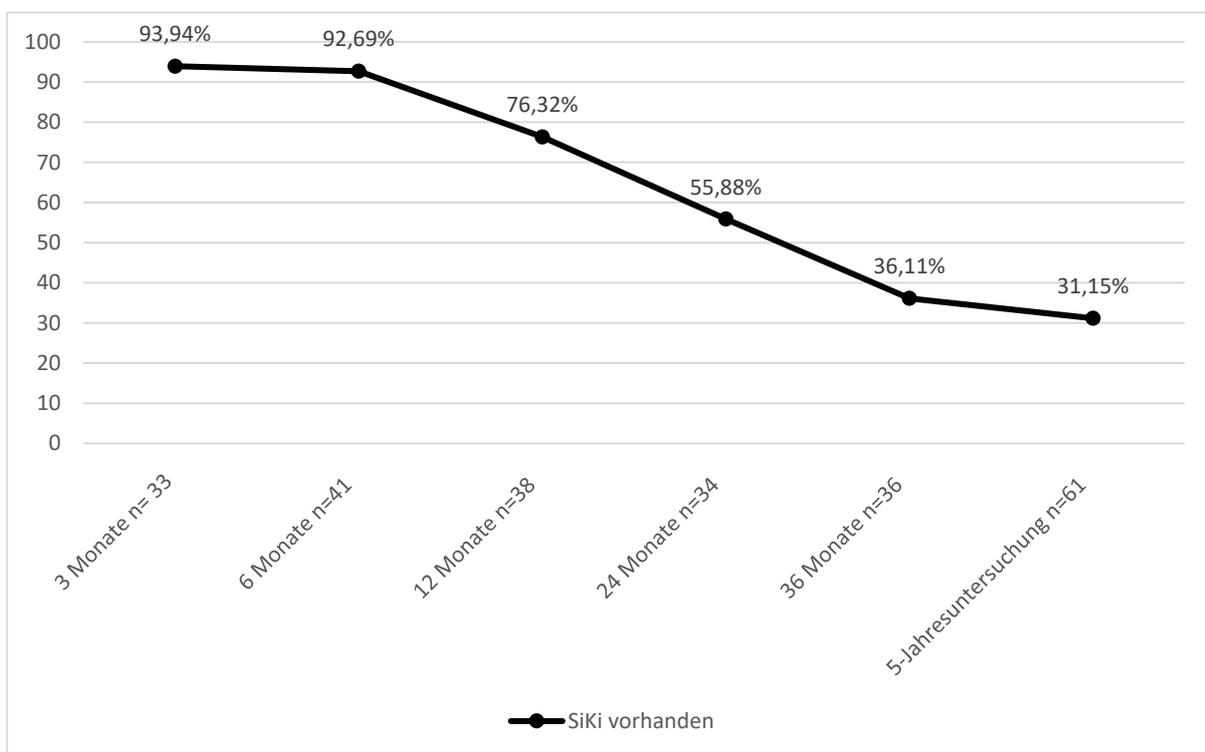
Die mit dem Cirrus-OCT gemessenen Augen zeigen bei der 5-Jahres-Untersuchung eine statistisch signifikante Verbesserung im Vergleich zu dem präoperativen Befund, der mit Stratus-OCT gemessen worden war (Wilcoxon-Test für gepaarte Stichproben:  $Z=2,41$ ;  $p=0,02$ ;  $n=24$ ). Diese „Verbesserung“ lässt sich im Gesichtsfeld und HRT-Befund nicht nachweisen. Hier zeigt sich eher eine Verschlechterung des MD-Wertes (Wilcoxon-Test für gepaarte Stichproben:  $Z=3,2$ ;  $p=0,001$ ;  $n=27$ ) sowie eine Verschlechterung der Randsaumfläche im HRT (Wilcoxon-Test für gepaarte Stichproben:  $Z=2,68$ ;  $p=0,01$ ;  $n=26$ ). Diese Diskrepanz beruht darauf, dass die Messergebnisse der RNFL von Stratus und Cirrus nicht vergleichbar sind [32,55]. Aufgrund dessen werden bei der Gesamtauswertung des RNFL-Befundes nur die Daten der bei der 5-Jahres-Untersuchung mit dem Stratus-OCT gemessenen Augen berücksichtigt.

## 4.9. Sickerkissenverlauf

Drei Monate postoperativ zeigte sich sonographisch bzw. im OCT bei 31 Augen ein suprachoroidales Sickerkissen (94%; n=33 Augen; missing data=42 Augen). Nach 6, 12, 24 und 36 Monaten war ein Sickerkissen bei 38 Augen (93%; n=41 Augen; missing data=34 Augen), 29 Augen (76%; n=38 Augen; missing data=37 Augen), 19 (56%; n=34 Augen; missing data=41 Augen) und 13 Augen (36%; n=36 Augen; missing data=39 Augen) darstellbar (Abb. 26).

Bei der 5-Jahres-Untersuchung wiesen 19 von 61 untersuchten Augen ein Sickerkissen auf (31%; n=61; missing data=14; Abb. 26).

Abb. 26: Prozentuale Darstellung des Nachweises eines suprachoroidalen Sickerkissens im postoperativen Verlauf

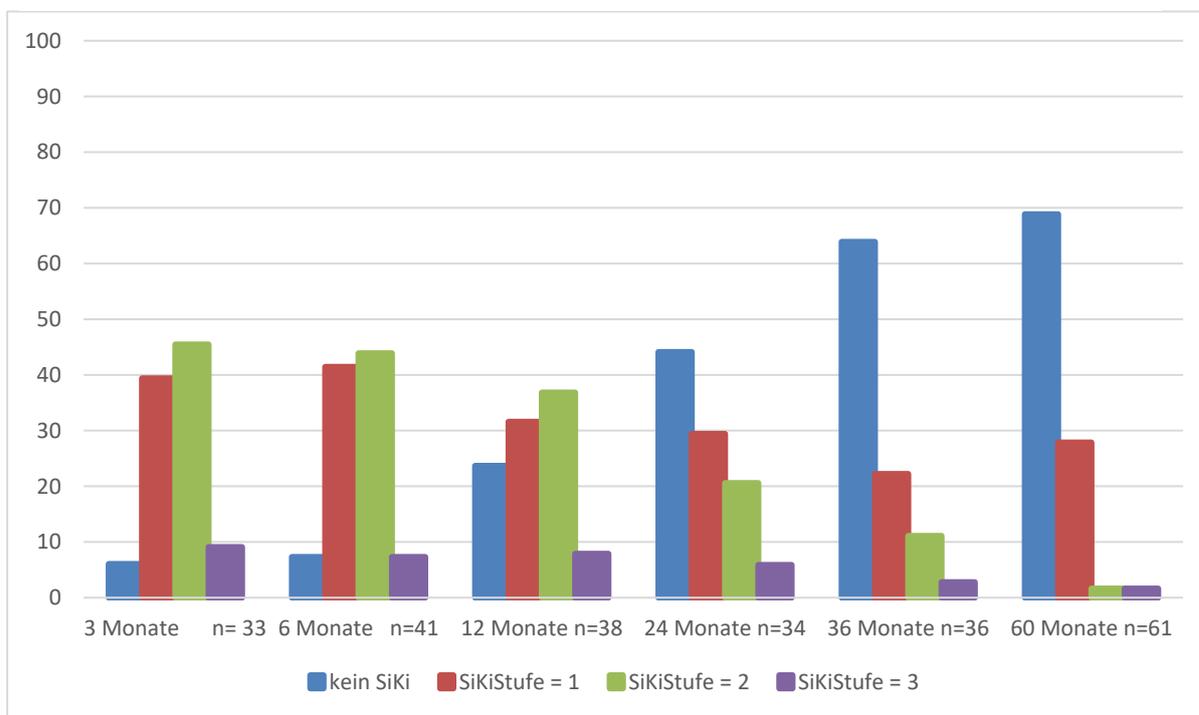


Postoperativ kommt es zu einer allmählichen, aber stetigen Rückbildung der suprachoroidalen Sickerkissen. Nach fünf Jahren weisen weniger als ein Drittel der Augen noch ein Sickerkissen auf.

Der Median-Wert für die klassifizierte Sickerkissengröße reduzierte sich erst nach 12 Monaten um eine Stufe (n=38; missing data = 37 Augen). Nach 24 Monaten blieb der Median stabil (n=34; missing data = 41 Augen). Nach 36 Monaten (n=36 Augen; missing data = 39 Augen) sowie bei der 5-Jahres-Untersuchung (n = 60 Augen; missing data = 15 Augen) hatte sich die mediane Größe des Sickerkissens um eine weitere Stufe reduziert.

Bei der 5-Jahres-Untersuchung zeigte sich jeweils nur noch ein Auge mit einem Sickerkissen der Größe 2 und 3 (Abb. 27).

Abb. 27: Häufigkeitsverteilung der postoperativen Sickerkissengröße. Es zeigt sich eine Abnahme der Größe der Sickerkissen im Verlauf



Die Häufigkeitsverteilung der Sickerkissengröße im postoperativen Verlauf zeigt zunächst eine Mehrheit der Sickerkissengröße 1 und 2 in 85% der nachuntersuchten Augen. Diese nehmen im weiteren postoperativen Verlauf ab mit einer deutlichen Zunahme der Anzahl der Augen ohne Sickerkissen. Bei der 5-Jahres-Untersuchung konnte bei 68,5% der Augen kein Sickerkissen mehr dargestellt werden.

## 4.10. Hornhautdicke

Eine präoperative Messung der Hornhautdicke lag bei 74 Studienaugen vor. Die durchschnittliche Hornhautdicke betrug präoperativ  $551,47 \pm 46,56 \mu\text{m}$  (Spannweite 452 – 689  $\mu\text{m}$ ; Median=545  $\mu\text{m}$ ; n=74; missing data=1).

Nach 3, 6, 12, 24 und 36 Monaten betrug die durchschnittliche Hornhautdicke jeweils  $549,89 \pm 30,60 \mu\text{m}$  (Spannweite 513 – 606  $\mu\text{m}$ ; Median=543  $\mu\text{m}$ ; n=9, missing data=66),  $547,27 \pm 25,03 \mu\text{m}$  (Spannweite 500 – 586  $\mu\text{m}$ ; Median=547  $\mu\text{m}$ ; n=11; missing data=64),  $563,6 \pm 54,93 \mu\text{m}$  (Spannweite 480 – 660  $\mu\text{m}$ ; Median=562  $\mu\text{m}$ ; n=15; missing data=60),  $544,31 \pm 43 \mu\text{m}$  (Spannweite 491 – 640  $\mu\text{m}$ ; Median=540  $\mu\text{m}$ ; n=16; missing data=59) und  $558,57 \pm 45,21 \mu\text{m}$  (Spannweite 485 – 667  $\mu\text{m}$ ; Median=554  $\mu\text{m}$ ; n=28; missing data=47). Bei der 5-Jahres-Untersuchung lag die durchschnittliche Hornhautdicke bei  $538,55 \pm 51,88 \mu\text{m}$  (Spannweite 447 – 752  $\mu\text{m}$ ; Median=533  $\mu\text{m}$ ; n=67; missing data=8). Der Unterschied zwischen der präoperativen und der bei der 5-Jahres-Untersuchung gemessenen Hornhautdicke ist statistisch signifikant (Wilcoxon-Test für gepaarte Stichproben;  $p < 0,001$ ; n=65).

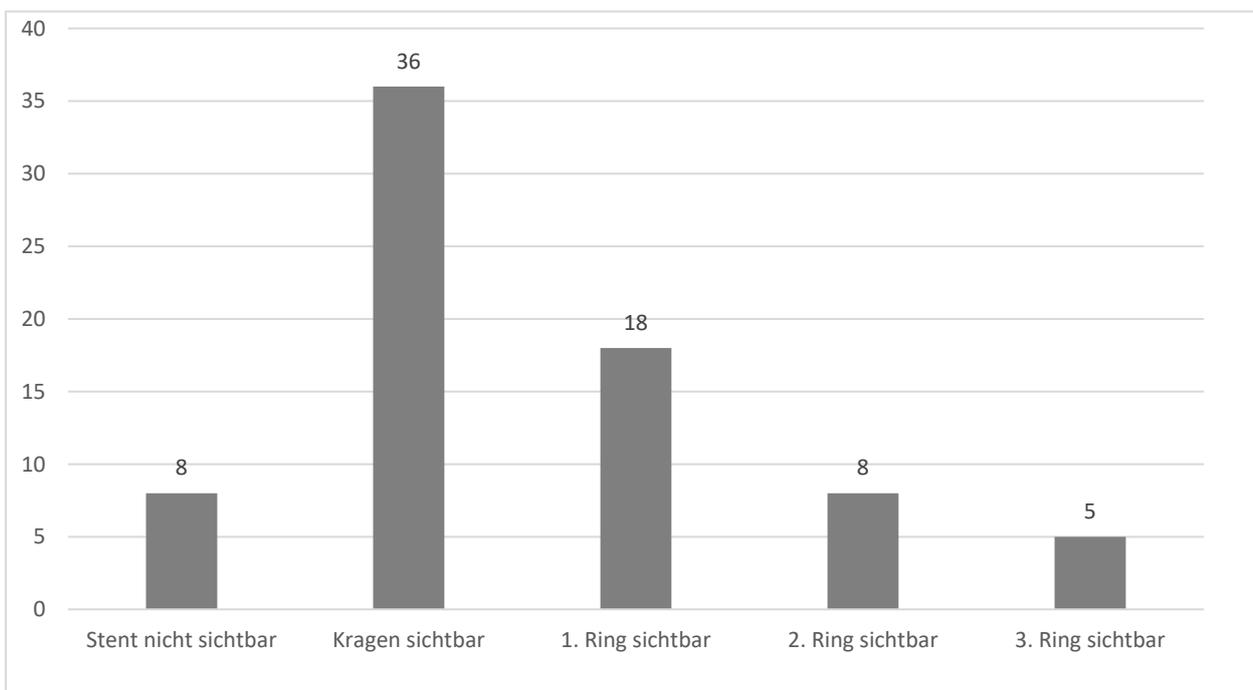
Die scheinbare Abnahme der zentralen Hornhautdicke ist durch die unterschiedlichen Messmethoden erklärbar. Während alle Patienten präoperativ mit dem Ultraschall-Pachymeter, wo die Dicke eines zufälligen zentralen Punktes an der Hornhaut gemessen wird, gemessen worden waren, erfolgte die Pachymetrie im Rahmen der 5-Jahres-Untersuchung mittels Visante-OCT. Die Zwischenuntersuchung vom 3. Monat bis zum 3. Jahr erfolgte teilweise mit Ultraschall-Pachymeter und teilweise mit Visante-OCT. Die Zwischenuntersuchungen vom 3. Monat bis zum 3. Jahr erfolgten teilweise mit Ultraschall und teilweise mit Visante-OCT. Beim Visante-OCT wurde der dünnste Punkt der Hornhaut als zentrale Dicke ermittelt und ausgewertet. Dieser Punkt war nicht immer exakt der Punkt, der mit dem USPachymeter gemessen worden war. Wegen der mangelnden Vergleichbarkeit der Messwerte haben wir keine weitere Analyse der Pachymetriewerte durchgeführt.

## 4.11. Gonioskopische Befunde

Von den 75 nachuntersuchten Augen liegen uns Daten zu den im Kammerwinkel sichtbaren CyPass-Stent-Strukturen und Goniosynechien vor.

Bei 8 Augen war der Stent im Kammerwinkel nicht sichtbar (10,67% von 75 Augen). Bei 36 Augen (48% von 75 Augen) war der Stent maximal bis zum Kragen, bei 18 Augen (24 von 75 Augen) maximal bis zum 1. Ring, bei 8 Augen (10,67 von 75 Augen) maximal bis zum 2. Ring und bei 5 Augen (6,66% von 75 Augen) bis 3. Ring sichtbar (Abb. 28).

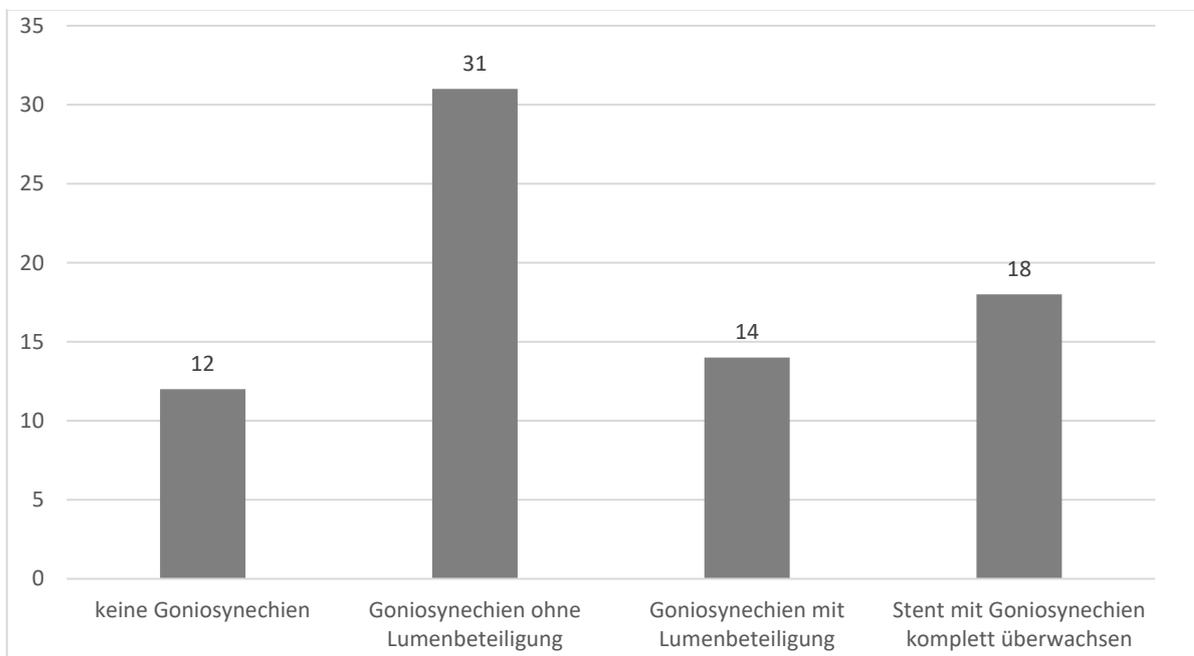
Abb. 28: Sichtbarkeit der CyPass-Stent-Strukturen im Kammerwinkel (n=72)



Im Rahmen der gonioskopischen Untersuchung wurde die Sichtbarkeit der tiefsten Stentstruktur dokumentiert. Die Häufigkeitsverteilung zeigt bei den meisten Augen eine maximale Sichtbarkeit bis zum Kragen (59% von 75 Augen). Die vom Hersteller empfohlene Sichtbarkeit maximal bis zum 1. Ring wurde bei 83% der nachuntersuchten Augen festgestellt.

Bei 12 Augen waren keine Goniosynechien sichtbar (16% von 75 Augen). Bei 31 Augen (41,33% von 75 Augen) wurden Goniosynechien ohne und bei 14 Augen (18,67% von 75 Augen) mit Lumen- bzw. Kragenbeteiligung nachgewiesen. Bei 18 Augen (24% von 75 Augen) wurde ein kompletter Stentverschluss durch Goniosynechien dokumentiert (Abb. 29).

Abb. 29: Häufigkeitsverteilung der Goniosynechien



Die Beurteilung der Goniosynechien zeigt bei einer Mehrheit der Augen keine Beteiligung des CyPass-Stent-Lumens und dadurch keine Beeinträchtigung des Kammerwasserabflusses in den Stent hinein (57,3% von 75 Augen).

#### 4.12. Ophthalmologische Voroperationen

Bei 52 Augen (69,33% von 75 Augen) war die CyPass-Stentimplantation der erste drucksenkende Eingriff und bei 34 Augen (45,33% von 75 Augen) der erste intraokulare Eingriff überhaupt.

19 Augen (25% von 75 Augen) waren vor der CyPass-Stentimplantation mit einem oder mehreren operativen drucksenkenden Eingriffen operiert worden; bei 13 Augen eine Trabekulektomie, bei 4 Augen eine tiefe Sklerektomie ab interno, bei 3 Augen eine AqueSys/XEN-Stent-Implantation und bei jeweils einem Auge eine Zyklotokoagulation, eine Trabekuloplastik und eine Trabekelaspiration im Rahmen einer Katarakt-Operation.

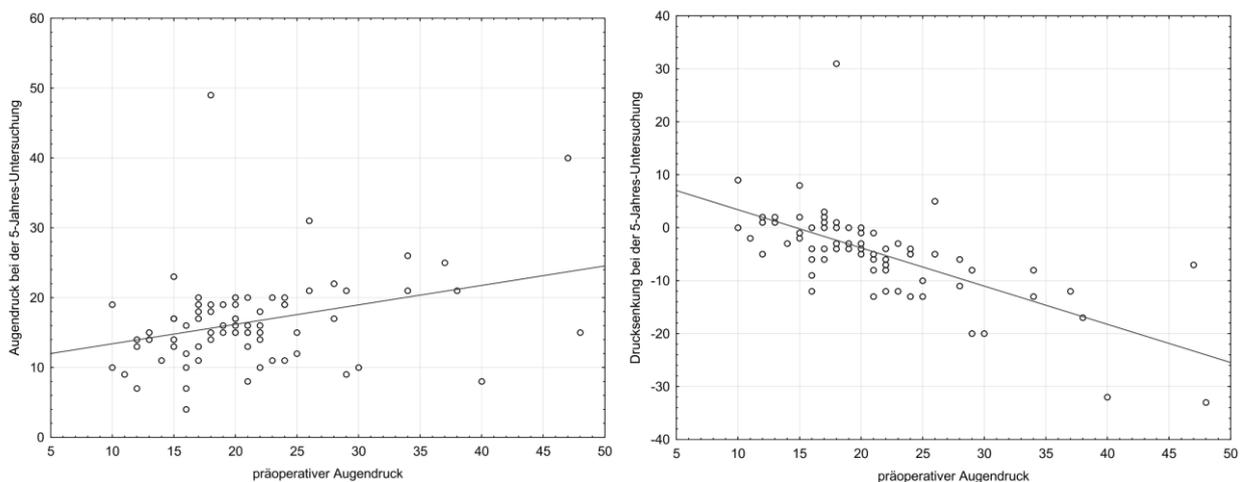
35 Augen (64,67% von 75 Augen) waren zum Zeitpunkt der CyPass-Stentimplantation bereits pseudophak.

## 4.13. Korrelationen

In dem gesamten Patientengut, einschließlich Therapieversagern, verhält sich das Risiko eines Therapieversagens zur Anzahl der Glaukom-Voroperationen positiv proportional (Spearman:  $R=0,122$ ;  $p=0,06$ ;  $n=238$ ). Es handelt sich bei diesem Zusammenhang statistisch um einen starken Trend.

Je höher der Ausgangsdruck präoperativ war, desto stärker war die 5-Jahres-Augendrucksenkung (Spearman-Test;  $R=-0,702$ ;  $p<0,0001$ ;  $n=75$ ). Die Augen mit einem höheren Ausgangsdruck hatten auch einen statistisch signifikant höheren 5-Jahres-Augeninnendruck (Spearman-Test;  $R=0,317$ ;  $p=0,0056$ ,  $n=75$ ; Abb. 30).

Abb. 30: Die Korrelation zwischen dem präoperativen Augeninnendruck und dem Augendruck bzw. dem Druckunterschied (Abschlussdruck – präoperativ) bei der 5-Jahres-Untersuchung



Linke Grafik: Die Mehrzahl der Datenpunkte befindet sich unterhalb der Winkelhalbierenden, weil bei den meisten Augen der postoperative Druck geringer ist als der präoperative. Je höher der präoperative Ausgangsdruck war, desto höher war der Augeninnendruck auch bei der 5-Jahres-Untersuchung (Regressionsanalyse: Regressionskoeffizient  $b=0,32$ ;  $p=0,005$ ;  $n=73$ ). Die rechte Grafik zeigt eine enge Korrelation zwischen dem präoperativen Ausgangsdruck und der Augendrucksenkung bei der 5-Jahres-Untersuchung (Regressionsanalyse: Regressionskoeffizient  $b=-0,66$ ;  $p<0,001$ ;  $n=73$ ).

Die Drucksenkung zeigte auch eine deutliche, statistisch signifikante Korrelation mit der präoperativen Randsaumfläche (Spearman-Test;  $R=-0,275$ ;  $p=0,018$ ,  $n=74$ ), der Ausprägung des präoperativen Optikus-Schadens in der Moorfields-Klassifikation (Spearman-Test;  $R=0,304$ ;  $p=0,008$ ,  $n=74$ ) sowie dem präoperativen Schaden bei der OCT-Messung der Nervenfaserdicke (Spearman-Test;  $R=0,298$ ;  $p=0,015$ ,  $n=66$ ). Je fortgeschrittener also präoperativ der Glaukomschaden war, desto geringer war die Drucksenkung nach 5-Jahren.

Der durchschnittliche Augendruck bei der 5-Jahres-Untersuchung betrug bei den OP-naiven Augen  $16,3 \pm 4,4$  mmHg (Spannweite: 8 bis 31 mmHg; Median = 16,0;  $n=52$ ) und bei den voroperierten Augen  $16,9 \pm 10,2$  mmHg (Spannweite: 4 bis 49 mmHg; Median = 16,0;  $n=23$ ). Die durchschnittliche Drucksenkung bei der 5-Jahres-Untersuchung bei den OP-naiven Augen betrug  $-5,2 \pm 7,8$  mmHg (Spannweite: -33 bis +9 mmHg; Median = -5,0;  $n=52$ ) und bei den voroperierten Augen  $-3,4 \pm 9,6$  mmHg (Spannweite: -20

bis +31 mmHg; Median = -3,0; n=23). Dieser Unterschied bzgl. des Augeninnendrucks bzw. der Drucksenkung bei der 5-Jahres-Untersuchung ist statistisch nicht signifikant (Mann-Whitney-U-Test;  $Z=-0,668$ ;  $p=0,504$ ;  $n=75$ ).

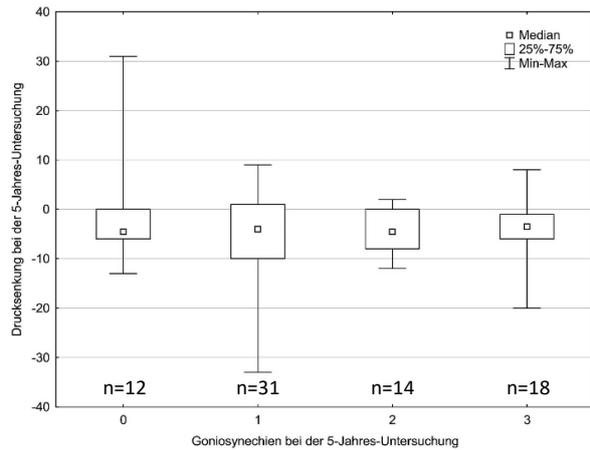
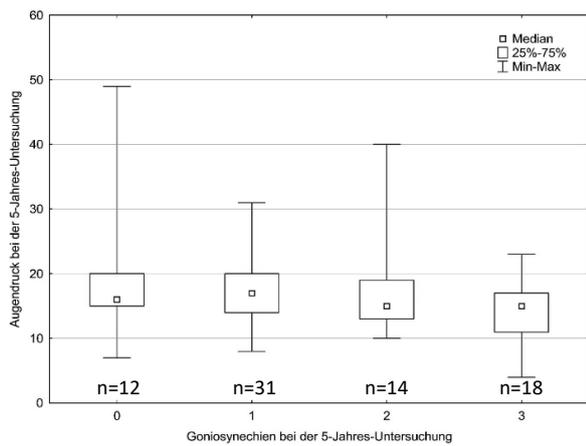
Die phaken Augen zeigen nach 5 Jahren einen mittleren Augendruck von  $15,8 \pm 3,9$  mmHg (Spannweite: 8 bis 25 mmHg; Median = 15,5;  $n=40$ ) und eine mittlere Drucksenkung von  $-5,9 \pm 6,8$  mmHg (Spannweite: -32 bis +9 mmHg; Median = -5;  $n=40$ ). Die pseudophaken Augen zeigen nach 5 Jahren einen höheren mittleren Augendruck von  $17,3 \pm 8,8$  mmHg (Spannweite: 4 bis 49 mmHg; Median = 17,0;  $n=35$ ) und eine mittlere Drucksenkung von nur  $-3,3 \pm 9,8$  mmHg (Spannweite: -33 bis +31 mmHg; Median = -3,0;  $n=52$ ). Der Unterschied im Hinblick auf den 5-Jahres-Augeninnendruck ist nicht statistisch signifikant (Mann-Whitney-U-Test:  $Z=0,228$ ;  $p=0,8$ ;  $n=75$ ), jedoch ist im Hinblick auf die Drucksenkung ein starker Trend zugunsten der phaken Augen festzustellen (Mann-Whitney-U-Test;  $Z=1,768$ ;  $p=0,08$ ;  $n=75$ ).

Es gibt keinen statistisch signifikanten Zusammenhang zwischen der Anzahl der präoperativ applizierten drucksenkenden Wirkstoffe (Abb. 11) und dem Augeninnendruck zum Zeitpunkt der 5-Jahres-Untersuchung (Spearman;  $R=0,017$ ;  $p=0,883$ ;  $n=75$ ) und der Drucksenkung (Spearman;  $R=-0,095$ ;  $p=0,42$ ;  $n=75$ ).

Die Ausprägung von Iris-Synechien (Kruskal-Wallis-Test: Synechien mit 5-Jahres-Augendruck:  $p=0,83$ ; Synechien mit Drucksenkung:  $p=0,95$ ;  $n=75$ ; Abb. 32) sowie die Stentsichtbarkeit im Kammerwinkel (Kruskal-Wallis-Test: Stentsichtbarkeit mit 5-Jahres-Augendruck:  $p=0,18$ ; Stentsichtbarkeit mit Drucksenkung:  $p=0,76$ ;  $n=75$ ; Abb. 31) haben keinen signifikanten Einfluss auf den Augeninnendruck und dessen Absenkung bei der 5-Jahres-Untersuchung. Anders als erwartet, zeigt der Augeninnendruck bei der 5-Jahres-Untersuchung sowie der Druckunterschied zum präoperativen Augeninnendruck auch keine statistisch signifikante Korrelation mit der Situation, ob die Stent-Öffnung offen oder durch Synechien verschlossen ist (Mann-Whitney-U-Test;  $Z=0,999$ ;  $p=0,32$ ;  $n=75$ ).

Bei 42 Augen zeigte sich bei der 5-Jahres-Untersuchung kein Sickerkissen (Abb. 33). In dieser Gruppe lag der durchschnittliche 5-Jahres-Augendruck bei  $16,67 \pm 5,73$  mmHg (Spannweite; 7 bis 40 mmHg; Median = 16,5) und die 5-Jahres-Drucksenkung durchschnittlich bei  $-5,21 \pm 6,77$  mmHg (Spannweite; -32 bis +8 mmHg; Median = -4,5). In der Gruppe, die ein Sickerkissen aufwies, lag der durchschnittliche 5-Jahres-Augendruck bei  $15,16 \pm 5,8$  mmHg (Spannweite; 4 bis 31 mmHg; Median = 15;  $n=19$ ) und die durchschnittliche 5-Jahres-Drucksenkung bei  $-4,84 \pm 9,45$  mmHg (Spannweite: -33 bis +9 mmHg; Median = -2;  $n=19$ ).

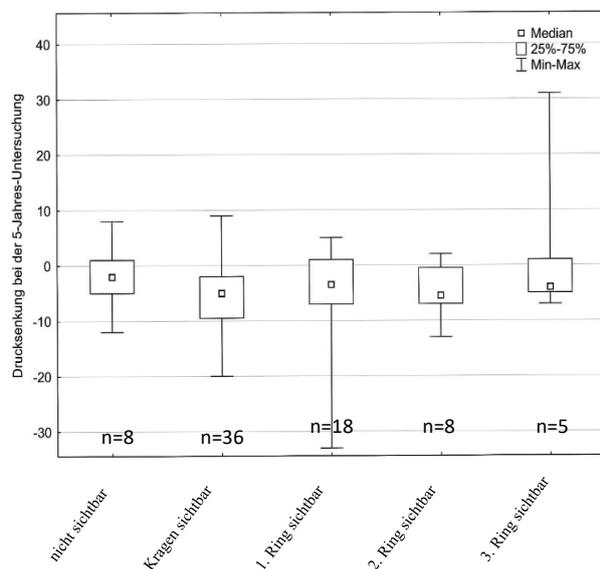
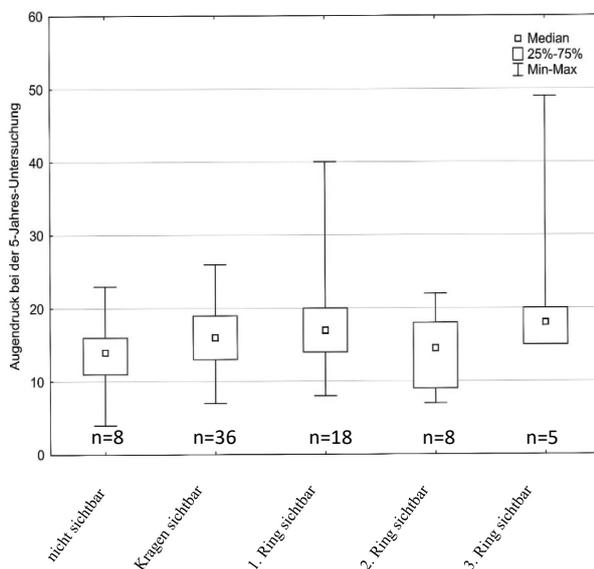
Abb. 32: Box & Whisker Plot der Korrelation der Iris-Synechien mit dem 5-Jahres-Augendruck bzw. der 5-Jahres-Drucksenkung



Darstellung des Augeninnendrucks in Abhängigkeit von der Ausprägung der Goniosynechien. Es lässt sich kein signifikanter Unterschied feststellen (Kruskal-Wallis-Test:  $p=0,83$ ;  $n=75$ ). Bei 75% der Augen aller Gruppen liegt der Augeninnendruck nach 5 Jahren  $<20$  mmHg.

Darstellung der Augendrucksenkung nach 5 Jahren in Abhängigkeit von der Ausprägung der Goniosynechien. Ein signifikanter Unterschied kann nicht festgestellt werden (Kruskal-Wallis-Test:  $p=0,95$ ;  $n=75$ ).

Abb. 31: Box & Whisker Plot der Korrelation der Stentsichtbarkeit mit dem 5-Jahres-Augendruck bzw. der 5-Jahres-Drucksenkung



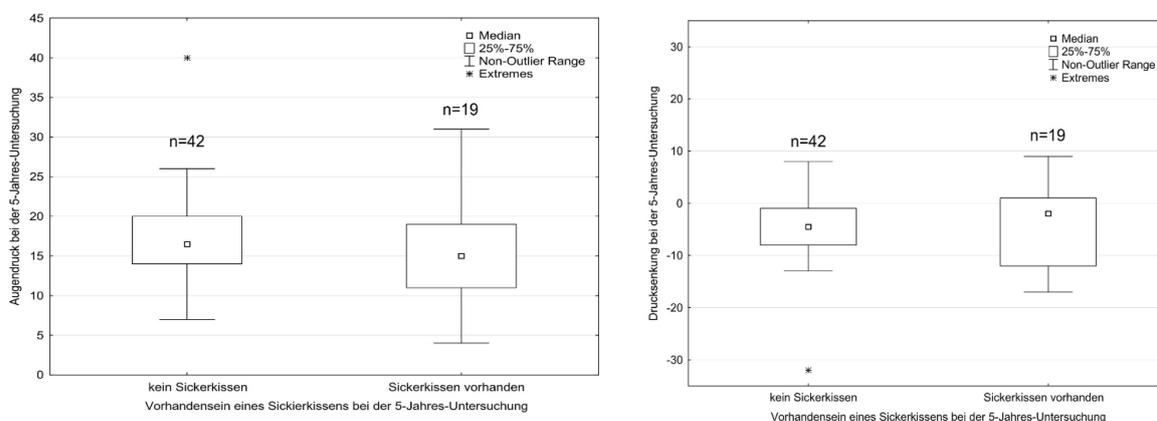
Augeninnendruck bei den verschiedenen Stentsichtbarkeiten im Kammerwinkel. Es lässt sich kein signifikanter Unterschied feststellen (Kruskal-Wallis-Test:  $p=0,18$ ,  $n=75$ ). Bei 75% der Augen aller Gruppen liegt der Augeninnendruck nach 5 Jahren  $<20$  mmHg.

Darstellung der Augendrucksenkung nach 5 Jahren bei den verschiedenen Stentsichtbarkeiten im Kammerwinkel. Ein signifikanter Unterschied liegt hier nicht vor (Kruskal-Wallis-Test:  $p=0,76$ ;  $n=75$ ).

Das Vorhandensein eines Sickerkissens geht also mit einem um 1,51 mmHg niedrigeren Augeninnendruck nach 5 Jahren und einer um 0,37 mmHg geringeren Drucksenkung einher. Der Unterschied ist aber sowohl für den 5-Jahres-Augeninnendruck (Mann-Whitney-U-Test:  $p=0,25$ ;  $n=61$ ) als auch für die 5-Jahres-Drucksenkung (Mann-Whitney-U-Test:  $p=0,41$ ;  $n=61$ ) nicht statistisch signifikant.

Der scheinbare Widerspruch zwischen geringerer Drucksenkung und dennoch niedrigerem Augendruck erklärt sich daraus, dass der präoperative Augendruck in der Sickerkissen-Gruppe bei  $20,00 \pm 9,53$  mmHg lag und damit 1,88 mmHg niedriger als der Gruppe ohne Sickerkissen. Die Ausbildung eines Sickerkissens hängt nicht von der Höhe des präoperativen Augeninnendrucks ab (Spearman-Test:  $R=-0,19$ ;  $p=0,15$ ).

Abb. 33: Abhängigkeit des 5-Jahres-Augendrucks bzw. der 5-Jahres-Drucksenkung vom Vorhandensein eines Sickerkissens mit dem



Augeninnendruck in Abhängigkeit vom Vorhandensein eines Sickerkissens. Es lässt sich kein signifikanter Unterschied feststellen (Mann-Whitney-U-Test:  $p=0,25$ ;  $n=61$ ).

Augendrucksenkung nach 5 Jahren in Abhängigkeit vom Vorhandensein eines Sickerkissens. Es lässt sich kein signifikanter Unterschied feststellen (Mann-Whitney-U-Test:  $p=0,41$ ;  $n=61$ ).

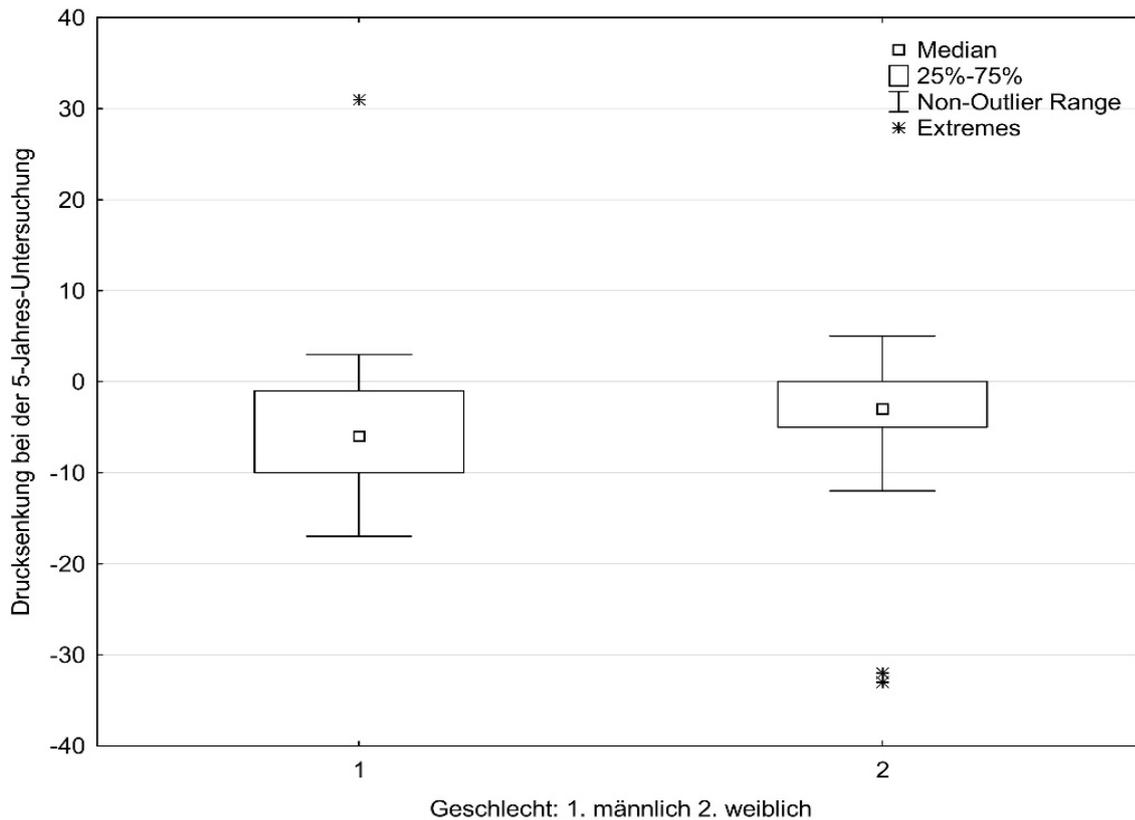
Die präoperative Hornhautdicke korreliert signifikant mit dem präoperativen Augeninnendruck (Spearman:  $R=0,29$ ;  $p=0,01$ ;  $n=75$ ) und statistisch hoch signifikant mit dem 5-Jahres-Augeninnendruck (Spearman:  $R=0,424$ ;  $p=0,0001$ ,  $n=75$ ). Sie zeigt jedoch keine relevante und statistisch signifikante Korrelation mit der 5-Jahres-Drucksenkung (Spearman:  $R=-0,027$ ;  $p=0,82$ ;  $n=75$ ).

Die Korrelation zwischen dem Patientenalter bei der Operation und dem 5-Jahres-Augeninnendruck (Spearman;  $R=-0,122$ ;  $p=0,3$ ;  $n=75$ ) bzw. der 5-Jahres-Drucksenkung (Spearman;  $R=0,03$ ;  $p=0,78$ ;  $n=75$ ) ist ebenfalls nicht statistisch signifikant. Wenn wir allerdings das gesamte Patientengut (238 Augen) betrachten, zeigen die Ergebnisse hier einen deutlichen Unterschied. Die Wahrscheinlichkeit des Therapieversagens sinkt statistisch signifikant mit zunehmendem Alter ab (Spearman:  $R=-0,147$ ;  $p=0,02$ ;  $n=238$ ).

Das Patientengeschlecht zeigt keine signifikante Korrelation zu dem Augeninnendruck bei der 5-Jahres-Untersuchung (Mann-Whitney-U-Test:  $p=0,95$ ;  $n=75$ ). Männer zeigen mit einer Drucksenkung um 4,97

$\pm 8,48$  mmHg einen starken Trend im Hinblick auf eine stärker ausgeprägte 5-Jahres-Drucksenkung als Frauen mit  $4,47 \pm 8,42$  mmHg (Mann-Whitney-U-Test:  $p=0,056$ ;  $n=75$ , Abb. 34). Es handelt sich aber um eine Schein-Korrelation, die dadurch zustande kommt, dass der präoperative Augendruck bei den Frauen mit  $20,38 \pm 7,71$  mmHg niedriger ist als bei den Männern mit  $22,37 \pm 7,58$  mmHg. Wegen der hochsignifikanten Korrelation zwischen dem präoperativen Augendruck und der Augendrucksenkung nach 5 Jahren wird die Geschlechtsabhängigkeit vorgetäuscht.

Abb. 34: Box & Whisker Plot Darstellung der Abhängigkeit der 5-Jahres-Drucksenkung vom Geschlecht



Die Drucksenkung bei der 5 Jahres-Untersuchung in Abhängigkeit vom Geschlecht zeigt einen starken Trend zugunsten der männlichen Augen (Mann-Whitney-U-Test:  $p=0,056$ ;  $n=75$ ).

Sonstige demographische Daten zeigen keine relevante und signifikante Korrelation zu dem 5-Jahres-Augendruck bzw. zu der Drucksenkung oder dem Erreichen einer Druckschwelle.

Der Augeninnendruck bei der 5-Jahres-Untersuchung zeigt keine signifikante Korrelation zu dem Glaukomstadium (Kruskal-Wallis ANOVA;  $p=0,85$ ;  $n=75$ ). Die Drucksenkung nach 5-Jahren ist bei den Augen mit mildem Glaukom im Durchschnitt minimal besser als die Drucksenkung der anderen zwei Glaukomstadien. Dieser Unterschied ist statistisch nicht signifikant (Kruskal-Wallis ANOVA;  $p=0,42$ ,  $n=75$ ; Tab. 4).

Tab. 4: Augendruck und Drucksenkung nach 5 Jahren bei den verschiedenen Glaukomstadien

	n	Augendruck bei der 5-Jahres-Untersuchung (Mean + Stdabw.)	Drucksenkung bei der 5-Jahres-Untersuchung (Mean ± Stdabw.)
Mildes Glaukom	26	16,35 ± 4,05 mmHg	-5,27 ± 5,35 mmHg
Moderates Glaukom	16	17,63 ± 9,36 mmHg	-4,25 ± 12,95 mmHg
Fortgeschrittenes Glaukom	33	16,09 ± 6,93 mmHg	-4,39 ± 7,84 mmHg

Die höchste Drucksenkung nach 5 Jahren erreicht die Gruppe mit mildem Glaukomschaden. Die Gruppen mit moderatem bis fortgeschrittenem Glaukomschaden erreichen nach 5 Jahren vergleichbare Drucksenkung, die geringer als in der Gruppe mit mildem Glaukomschaden liegt.

Bei dem Vergleich der HRT-Befunde nach fünf Jahren mit dem präoperativen Befund haben wir nur diejenigen Fälle eingeschlossen, bei denen verlässliche sowohl präoperative als auch 5-Jahresmessergebnisse vorlagen. Die in Tab. 5 und Tab. 6 angegebenen Fallzahlen unterscheiden sich daher von denjenigen in Abb. 19 - Abb. 22. Die Randsaumfläche im HRT-Befund zeigt bei allen Glaukomstadien nach 5 Jahren keine statistisch signifikante Verschlechterung. Nur bei Augen mit moderatem und fortgeschrittenem Glaukom zeigt der Verlauf einen starken Trend (Wilcoxon-Test für gepaarte Stichproben; moderates Glaukom: p=0,09; n=11 / fortgeschrittenes Glaukom: p=0,08; n=24).

Tab. 5: Randsaumfläche im Zeitverlauf bei den verschiedenen Glaukomstadien

	Prä-op.			5-Jahres-Untersuchung			Unterschied			
	Mean ± Stdabw.	Median	n	Mean ± Stdabw.	Median	n	Mean ± Stdabw.	Media n	n	p
Mild	1,25 ± 0,41	1,31	25	1,21 ± 0,44	1,24	25	-0,048 ± 0,166	-0,04	25	0,19
Moderat	0,86 ± 0,28	0,84	12	0,78 ± 0,26	0,77	12	-0,080 ± 0,135	-0,055	12	0,09
Fortgeschritten	0,97 ± 0,47	0,81	26	0,92 ± 0,49	0,79	26	-0,055 ± 0,172	-0,035	26	0,08

Der Verlauf der Randsaumfläche zeigt bei Augen mit mildem Glaukomschaden keine statistisch signifikante Veränderung. Nur Augen mit moderatem bis fortgeschrittenem Glaukomschaden zeigen einen starken statistischen Trend (Wilcoxon-Test für gepaarte Stichproben; moderates Glaukom: p=0,09; n=11 / fortgeschrittenes Glaukom: p=0,08; n=24).

Tab. 6: Moorfields Score im Zeitverlauf bei den verschiedenen Glaukomstadien

	Prä-op.			5-Jahres-Untersuchung			Unterschied			
	Mean ± Stdabw	Median	n	Mean ± Stdabw	Median	n	Mean ± Stdabw	Median	n	p
Mild	5,2 ± 4,6	4	25	5,4 ± 4,6	4	25	0,2 ± 2,1	0,0	25	0,93
Moderat	7,8 ± 3,8	9	12	9,2 ± 3,3	11	12	1,3 ± 2,3	0,5	12	0,11
fortgeschritten	8,3 ± 4,1	10	26	8,9 ± 4,0	10	26	0,6 ± 1,5	0,0	26	0,06

Der Verlauf der Moorfields-Score zeigt nur bei Augen mit fortgeschrittenem Glaukomschaden einen starken statistischen Trend (Wilcoxon-Test für gepaarte Stichproben: p=0,06; n=12).

Der RNFL-Score zeigt über 5 Jahre hinweg keine signifikante Veränderung in allen. Der zeitliche Verlauf des Moorfields-Scores ist in Tab. 6 zusammengefasst. Bei mildem Glaukom tritt keine wesentliche Verschlechterung ein. Bei moderatem Glaukom tritt eine statistisch nicht signifikante Verschlechterung des Medians um 0,5 Punkte (Wilcoxon-Test für gepaarte Stichproben; p=0,11, n=10). Bei fortgeschrittenem Glaukom ist die Verschlechterung im Median nicht erkennbar, sondern nur im Mittelwert. Die Verschlechterung stellt statistisch einen starken Trend dar (Wilcoxon-Test für gepaarte Stichproben; p=0,06, n=12).

## 4.14. Unerwünschte Ereignisse

### 4.14.1. Intraoperative Komplikationen

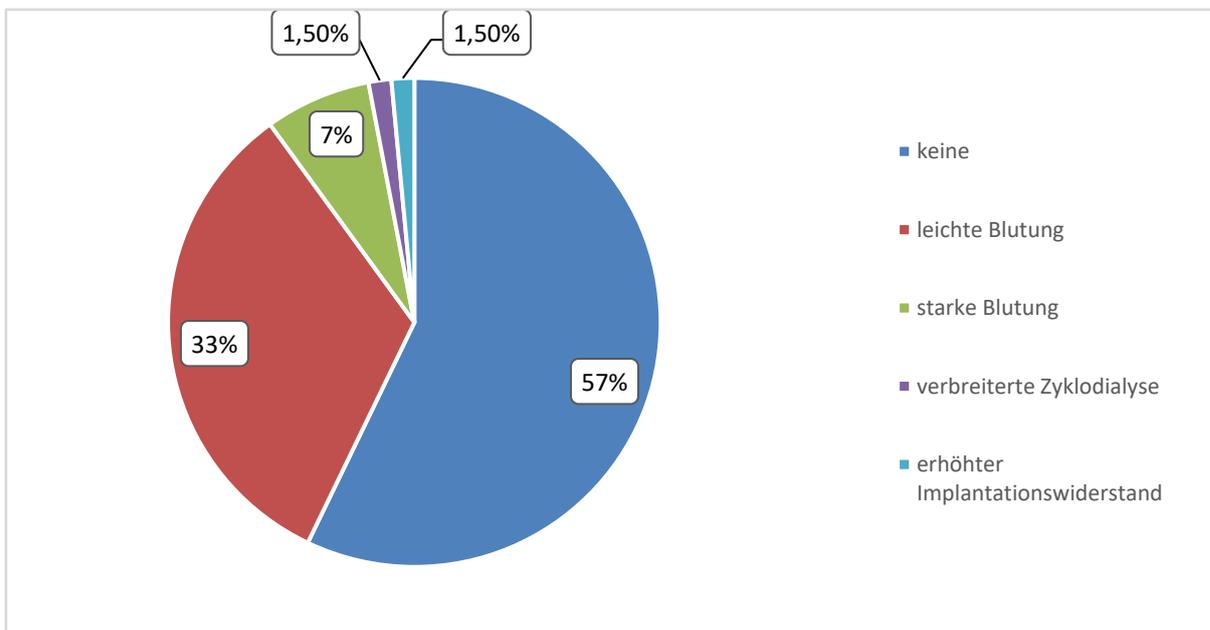
Bei 43 von 75 nachuntersuchten Augen (57%) traten keine intraoperativen Komplikationen auf.

Bei 25 Augen (33%) kam es unmittelbar nach der Stentimplantation zu einer leichten Blutung (Reflux-Blutung) aus dem Implantationskanal bzw. dem Stent. Das Blut wurde zusammen mit dem Viskoelastikum vollständig aus der Vorderkammer abgesaugt. Weitere Maßnahmen waren intraoperativ nicht erforderlich.

In fünf OP-Berichten (7%) wurden stärkere intraoperative Blutungen beschrieben, die Maßnahmen zur Blutstillung erforderlich machten (Abb. 35). Bei allen fünf Operationen wurde die Vorderkammer erneut mit Viskoelastikum aufgefüllt, so dass ein Überdruck entstand, der die Blutstillung bewirken sollte. Dann wurde etwa eine Minute abgewartet und danach wurden Blut und Viskoelastikum wieder vollständig aus der Vorderkammer abgesaugt. Danach traten intraoperativ keine weiteren Blutungen

auf. Bei einer Operation trat bei der Implantation des Stents ein erhöhter Widerstand im Supraziliarraum auf, der mit einem zweiten Ansatz überwunden werden konnte. Bei einer weiteren Operation trat intraoperativ eine verbreiterte Zyklodialyse auf. Wegen persistierender, nicht anders zu beseitigenden Hypotonie wurde die Vorderkammer zum Ende der Operation mit einem kohäsiven Viskoelastikum (Healon, Amo Germany GmbH, Ettlingen, Deutschland) gefüllt.

Abb. 35: intraoperative Komplikationen laut OP-Bericht



Häufigkeitsverteilung der intraoperativen Komplikationen bei der CyPass-Stent-Implantation. Bei mehr als die Hälfte wurden keine intraoperativen Komplikationen dokumentiert. Die häufigste Komplikation war das Auftreten von leichten Blutungen bei etwa einem Drittel der Augen. Eine stärkere Blutung wurde bei 7% der Fälle dokumentiert. Eine verbreiterte Zyklodialyse sowie ein erhöhter Implantationswiderstand wurden jeweils in einem OP-Bericht erwähnt.

#### 4.14.2. Frühpostoperative Komplikationen

Bei jeweils einem Auge wurde eine ausgeprägtes (1,3%) und ein leichtes Hyphäma (1,3%) am ersten postoperativen Tag festgestellt. Die ausgeprägtere Blutung wurde wegen ausbleibender spontaner Auflösung am 4. postoperativen Tag mit einer Vorderkammerspülung beseitigt. Die leichte Blutung wurde zunächst beobachtet und hat sich im weiteren Verlauf ohne Behandlung vollständig resorbiert. Rezidivblutungen sind nicht aufgetreten.

Ein Endothelkontakt des Stents wurde bei 3 Augen (4%) bei postoperativer Wanderung des CyPass-Stents in die Vorderkammer hinein am ersten postoperativen Tag festgestellt. Zwei dieser 3 Stents wurde revidiert und wieder tiefer in den Kammerwinkel vorgeschoben. Der dritte Stent wurde so belassen (der Grund dafür war nicht in der Patientenakte dokumentiert).

Eine postoperative Augeninnendruckentgleisung wurde bei 2 Augen (2,6%) beschrieben. Bei einem dieser zwei Augen war intraoperativ die Vorderkammer zum Ende der Operation mit einem kohäsiven Viskoelastikum (Healon, Amo Germany GmbH, Ettlingen, Deutschland) wegen einer intraoperativ

nicht anders zu beseitigenden Hypotonie gefüllt worden. Noch am Operationstag erfolgten Augendruckkontrollen und bei einem Augeninnendruckanstieg auf 40 mmHg wurde zweimalig eine Kammerwasserablassung zur Druckregulierung durchgeführt. Danach blieb der Augeninnendruck auf normalen Druckniveau (< 15mmHg).

Bei dem zweiten Auge war der Augeninnendruck frühpostoperativ gut reguliert und lag unter 20 mmHg. Erst eine Woche nach der Implantation wurde erstmalig ein erhöhter Augeninnendruck von 25 mmHg gemessen und daraufhin das Ansetzen einer drucksenkenden Lokaltherapie empfohlen. Diese Empfehlung wurde aber vom Patienten nicht umgesetzt. Nach drei Monaten lag der Augeninnendruck bei 39 mmHg. Da der Patient einen drucksenkenden Zweiteingriff vehement ablehnte, wurde mit einer drucksenkenden Lokaltherapie begonnen. Unter Zweifachtherapie lag der Augeninnendruck schließlich bei 25 mmHg. Hier wurde schließlich die Lokaltherapie zur weitergehenden Drucksenkung mit einem Carboanhydrase-Hemmer ergänzt.

#### 4.14.3. Langzeitkomplikationen

##### 4.14.3.1. Irissynechien

Nach 3, 6, 12, 24 und 36 Monaten waren bei 26 (52%; n=50; missing data=25), 17 (33%; n=51; missing data=24), 12 (28%; n=43; missing data=32), 8 (21%; n=38; missing data=37) und 9 (19%; n=48; missing data=27) Augen keine Irissynechien sichtbar. Bei der 5-Jahres-Untersuchung zeigten 10 Augen keine Irissynechien (14%; n=73; missing data=2).

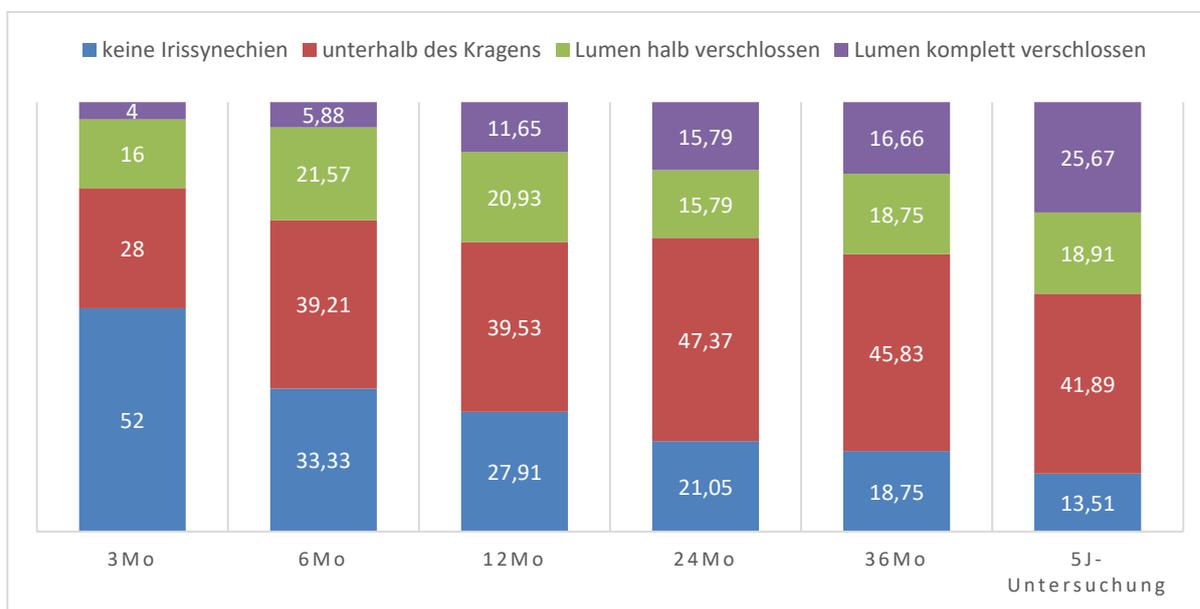
Irissynechien unterhalb des Stentkragens waren nach 3, 6, 12, 24 und 36 Monaten bei 14 (28%; n=50; missing data=25), 20 (39%; n=51; missing data=24), 17 (40%; n=43; missing data=32), 18 (47%; n=38; missing data=37) und 22 (46%; n=48; missing data=27) Augen sichtbar. Bei der 5-Jahres-Untersuchung waren diese leichten Irissynechien bei 31 Augen festzustellen (42%; n=73; missing data=2).

Irissynechien bis zum Stentkragen, die das Lumen nur halb verschlossen hatten, waren nach 3, 6, 12, 24 und 36 Monaten bei 8 (16%; n=50; missing data=25), 11 (22%; n=51; missing data=24), 9 (21%; n=43; missing data=32), 6 (16%; n=38; missing data=37) und 9 (19%; n=48; missing data=27) Augen sichtbar. Bei der 5-Jahres-Untersuchung waren 14 Augen davon betroffen (19%; n=73; missing data=2).

Vollständiger Lumenverschluss durch Irissynechien war nach 3, 6, 12, 24 und 36 Monaten bei 2 (4%; n=50; missing data=25), 3 (6%; n=51; missing data=24), 5 (12%; n=43; missing data=32), 6 (16%; n=38; missing data=37) und 8 (17%; n=48; missing data=27) Augen sichtbar. Bei der 5-Jahres-Untersuchung war das Lumen in 18 Augen verschlossen (25%; n=73; missing data=2; Abb. 36).

Die Zunahme der Irissynechien zum Stent im Beobachtungszeitraum ist statistisch hoch signifikant (Chi-Quadrat-Test: n=40; p=0,00001).

Abb. 36: Verlauf der Irissynechien über die Nachbeobachtungszeit



Die Anzahl der Augen ohne Irissynechien nimmt im postoperativen Verlauf deutlich und statistisch signifikant ab. Nach 5 Jahren zeigen nur noch 13,5% der Augen keine Irissynechien. Bei 74,3% der Augen bleibt die Stent-Öffnung trotz Irissynechien komplett oder teilweise offen.

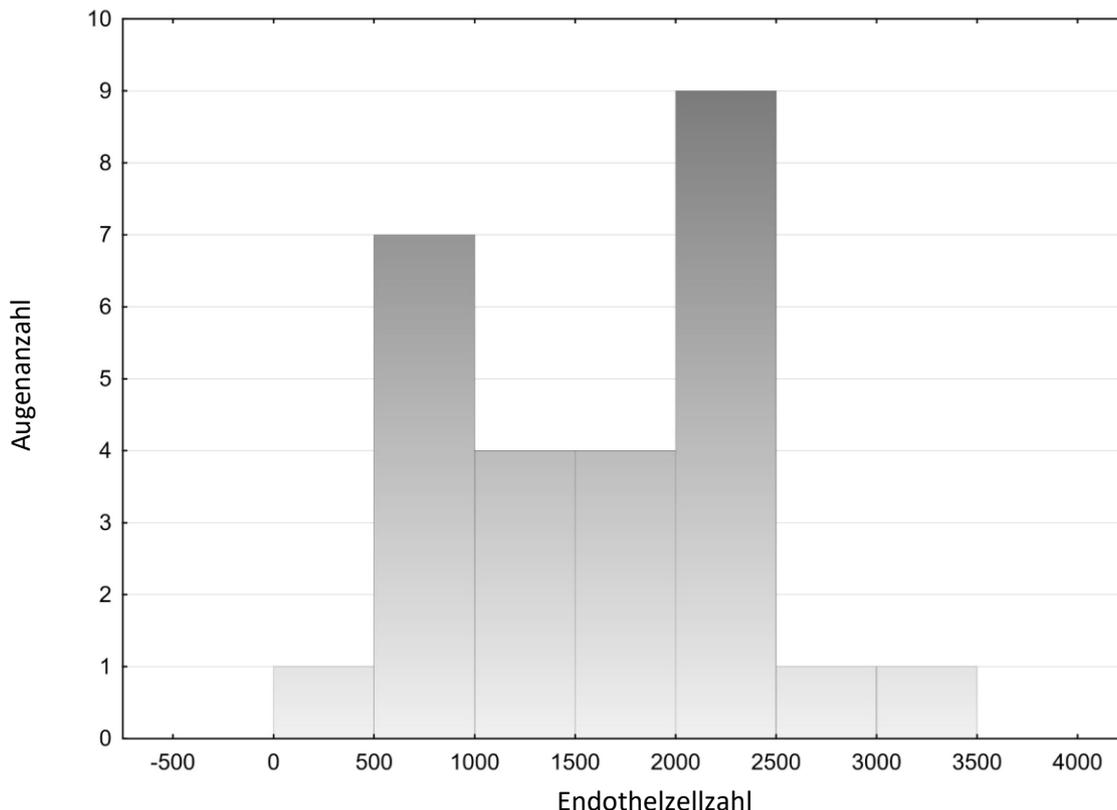
#### 4.14.3.2. Endothelzellzahl

Im Rahmen dieser Promotionsarbeit war keine Endothelzellzahlmessung vorgesehen, weil auch präoperativ keine Endothelzellzahlmessungen vorgenommen worden waren. Wir verfügen dennoch über die postoperativen Endothelzellzahlen von allerdings nur 27 Augen, die im Rahmen einer von dieser Arbeit unabhängigen und später durchgeführten Studie erhoben worden sind [38]. Die durchschnittliche Endothelzellzahl lag bei  $1.614 \pm 798$  Zellen/mm<sup>2</sup> (n=27; Spannweite: 300 – 3.324 Zellen/mm<sup>2</sup>; Median=1.598 Zellen/mm<sup>2</sup>; missing data=48). Davon hatten 12 Augen eine Endothelzellzahl von < 1.500 Zellen/mm<sup>2</sup> (44,4%; n= 27 Augen; Abb. 37).

Die Bewertbarkeit dieser Endothelzellzahlen ist wegen der geringen Patientenzahl und der fehlenden präoperativen Endothelzellzahlen im Rahmen dieser Promotionsarbeit begrenzt.

Die Abhängigkeit der Endothelzellzahl von den sichtbaren Stentstrukturen ist in Tab. 7 dargestellt. Die Endothelzellzahl ist am höchsten in der Gruppe mit sichtbaren Kragen. Die Gruppe „nicht sichtbar“ enthält die vollkommen überwachsenen Stents und ermöglicht keine Tiefenangabe. Sie wird daher von der nachfolgenden statistischen Auswertung ausgeschlossen. Die Endothelzellzahl ist statistisch signifikant geringer je tiefere Stentstrukturen gonioskopisch erkennbar sind und somit je weiter der Stent in die Vorderkammer ragt (Spearman: r=-0,51; p=0,009; n=25).

Abb. 37: Häufigkeitsverteilung der Endothelzellzahl.



Die Häufigkeitsverteilung zeigt eine zweigipflige Verteilung der Endothelzellzahl bei der 5 Jahres-Untersuchung. Die größere Gruppe hat eine Endothelzellzahl zwischen 1.500 und 3.324 Zellen/mm<sup>2</sup>. Die kleinere Gruppe reicht von 300 bis 1.500 Zellen/mm<sup>2</sup>. 44% der Augen haben eine Endothelzellzahl < 1500 Zellen/mm<sup>2</sup>. Ein Zusammenhang der Endothelzellzahl mit dem Ausprägungsgrad der Irissynechien zum Stent besteht nur als leichter Trend (Spearman: r=0,32; p=0,10)

Tab. 7: Endothelzellzahl in Abhängigkeit von der Stentsichtbarkeit

	N	Mittelwert	Median
Nicht sichtbar	2	1.230 ± 550	1.230
Kragen	12	2.054 ± 750	2.280
1. Ring	8	1.371 ± 720	1.253
2. Ring	2	906 ± 858	906
3. Ring	3	1.232 ± 769	873

Die Abhängigkeit der Endothelzellzahl von der Stentsichtbarkeit zeigt eine statistisch signifikante Korrelation. Je anteriorer der Stent in der Vorderkammer ragt, desto geringer wird die Endothelzellzahl.

## **5. Diskussion**

Glaukom ist ein Begriff, der eine heterogene Gruppe von Augenerkrankungen umfasst, die zu einer progredienten Schädigung des Sehnerven mit Verlust visueller Funktion führen [46]. Es hat multifaktorielle Ätiologie und geht mit einer charakteristischen Optikusneuropathie, auch GON (Glaukomatöse Optikus-Neuropathie) genannt, einher [7]. Es ist die zweithäufigste Erblindungsursache weltweit [49]. Zu hoher Augeninnendruck ist der Hauptrisikofaktor für die Progression des Glaukoms, sowie derzeit der einzige modifizierbare Faktor. Die anderen Risikofaktoren sind u. a. das Glaukom-Stadium, das Patientenalter, die familiäre Vorbelastung, die Hornhautdicke und die Papillenform.

Anders als bei den meisten Augenerkrankungen, äußert sich das Glaukom in der Frühphase weder durch Sehinderung noch durch Schmerzen. Deshalb werden die glaukomatösen Papillenveränderungen bzw. zu hoher Augeninnendruck in vielen Fällen nur zufällig festgestellt.

Der einzige modifizierbare Risikofaktor ist der Augeninnendruck. Dazu haben die wissenschaftlichen Glaukomgesellschaften das Zieldruckkonzept eingeführt. Hierbei wird in Abhängigkeit von Ausgangsdrucklage, Glaukomschaden und anderen Risikofaktoren ein Augeninnendruck als Therapieziel festgelegt. Dieser individuelle Zieldruck sollte die Progression des Glaukoms soweit wie möglich verlangsamen, um die Sehfunktion längstmöglich zu erhalten.

Für die zum Erreichen des Zieldrucks erforderliche Drucksenkung stehen verschiedene Therapiemöglichkeiten zur Verfügung. Mittel der ersten Wahl ist die Lokalthherapie mittels drucksenkender Augentropfen. Die meisten Glaukopatienten benötigen eine lokale antiglaukomatöse Therapie mit mehreren verschiedenen Wirkstoffen und unterschiedlichen Dosierungen, um den Zieldruck zu erreichen. Dies erfordert eine gute Mitarbeit der Patienten. Bei einer Adhärenz von nur etwa 50% nach einem Jahr Behandlung ist diese Therapie aber oft nicht ausreichend.

Alternativ ist eine selektive Laser-Trabekuloplastik (SLT) als „first-line-Therapy“ möglich. Diese zeigt eine drucksenkende Wirkung bis zu 3 Jahren bei therapienaiven Augen [18]. Die SLT wird jedoch für Augen mit fortgeschrittenem Glaukom bzw. voroperierte Augen nicht empfohlen.

Wenn durch Lokalthherapie bzw. SLT-Behandlung die erwünschte Drucksenkung nicht erreicht werden kann, kommt in nächster Instanz eine chirurgische drucksenkende Behandlung infrage.

Eine signifikante Drucksenkung mit möglichst wenig Komplikationen hat die mikroinvasive Glaukomchirurgie (MIGS) in den letzten Jahren mit verschiedenen Verfahren nachgewiesen (u. a. iStent bzw. iStent-Inject [44], XEN-Stent [35], Hydrus-Mikrostent [1]). Darunter ist auch der CyPass-Mikrostent, der seine Wirksamkeit und Sicherheit bei Implantation alleiniger Stent bislang bis zu drei Jahren postoperativ unter Beweis gestellt hat [15,25,26,58].

In dieser Arbeit beurteilen wir die Wirksamkeit und Sicherheit des CyPass-Mikrostents nach durchschnittlich 5 Jahren. Bisher liegen weltweit nur 5-Jahres-Daten der Compass-XT-Studie vor

[33,48]. Diese hat die Ergebnisse nach einer kombinierten Katarakt-Operation mit CyPass-Stent-Implantation und nach Katarakt-Operation ohne CyPass-Stent-Implantation miteinander verglichen, also nicht die Ergebnisse alleiniger Stentimplantation.

Die Patienten wurden in der Compass-XT-studie erheblich selektiert. Dabei wurden nur Patienten mit beginnendem Glaukom (mild bis moderate) eingeschlossen. Auch voroperierte Augen wurden ausgeschlossen.

In unserer Arbeit handelt es sich nicht um ein hoch selektives Krankengut, wie bei der Compass-XT-Studie, sondern um eine „Real-Life“-Studie. Wir sind die erste Arbeitsgruppe weltweit, die 5-Jahresdaten zur alleinigen CyPass-Stent-Implantation vorlegt.

## 5.1. Studienpopulation

Wir verfügen bei 62 Patienten (75 Augen) über Langzeitdaten mit einer durchschnittlichen Nachbeobachtungszeit von  $4,91 \pm 1,34$  Jahren (Median = 5,04 Jahre).

Die Reoperationsquote nach der CyPass-Stent-Implantation ist vergleichbar mit der Reoperationsquote nach 4 Jahren nach der XEN-Stent-Implantation (36%) [35] und liegt etwas höher als nach Trabekulektomie, welche entsprechend der Langzeitdaten der TVT-Studie (tube Vs. trabeculectomy study) bei 29% liegt [20].

Das Patientenalter zum Zeitpunkt der Operation entspricht mit 68,4 Jahren in etwa der Altersverteilung bei der Implantation des XEN-Stents mit 66,4 Jahren [35], des iStents mit 65,2 Jahren [44], der Daten der Compass-XT-Studie des CyPass-Stents mit 69,7 Jahren [48] sowie der Daten der Tube Vs. Trabeculectomy-Studie mit 71 Jahren [19].

Die Rechts-Links Verteilung zeigt keinen signifikanten Unterschied (Tab. 8). Mit Ausnahme der XEN-Studie [35] überwiegen die Frauen. Der Häufigkeitsunterschied der Geschlechtsverteilung ist in unserem Patientengut statistisch signifikant (Chi-Quadrat-Test:  $p=0,014$ ).

Tab. 8: Demographische Daten der verschiedenen Langzeitstudien

	CyPass-Stent	XEN-Stent	2 iStents + iStent-supra + Prostaglandin	Compass-XT-Studie	Tube / Trab. Studie
<i>n</i> =	75	34	60	215	107 / 105
<i>Durchschnittliches Patientenalter</i>	68,4 J	66,4 J	65,2 J	69,7 J	70,9 / 71,1 J
<i>OD</i>	49%	45%	49%	51%	Nicht erwähnt
<i>OS</i>	51%	55%	51%	49%	
<i>Männlich</i>	40%	55%	43%	46%	40% / 54%
<i>Weiblich</i>	60%	45%	57%	54%	60% / 46%

Die Tabelle zeigt ähnliche demographische Daten bei den verschiedenen, mit unserer Studie vergleichbaren Glaukomstudien.

## 5.2. Augeninnendruckregulierung

Im postoperativen Verlauf tritt eine deutliche Drucksenkung unmittelbar nach der Operation auf. Diese Drucksenkung nimmt im weiteren Verlauf langsam ab und der Augeninnendruck steigt wieder langsam an, bleibt aber trotzdem auch nach 5 Jahren mit durchschnittlich 22,3% Drucksenkung unterhalb des präoperativen Wertes (Abb. 8).

Verglichen mit den 5-Jahres-Daten der COMPASS-XT-Studie ist die Drucksenkung in unserer „CyPass-only“-Patientengruppe mit 4,7 mmHg deutlich geringer als die 8,4 mmHg in der „CyPass + Katarakt“-Gruppe in der COMPASS-XT-Studie [48]. Der Unterschied der Drucksenkung in der COMPASS-XT-Studie zwischen der „CyPass + Katarakt“-Gruppe und der „Katarakt alone“-Kontroll-Gruppe liegt nur bei 0,4 mmHg (CyPass + Katarakt: 8,4 mmHg vs. Katarakt: 8,0 mmHg). Es ist leicht erkennbar, dass der Unterschied zwischen der COMPASS-XT-Studie und unserer Studie ganz erheblich durch den zusätzlichen drucksenkenden Effekt der simultan durchgeführten Katarakt-Operation verursacht wurde. Hinzu kommt, dass bei der Compass-Studie präoperativ die drucksenkende Medikation abgesetzt wurde. Dadurch sind die präoperativen Augendruckwerte höher als bei uns. Auch aus diesem Unterschied resultiert eine höhere postoperative Drucksenkung.

Gut vergleichbar waren die Patientengruppen zweier Studien, die die Drucksenkung nach einem Jahr nach einer alleinigen CyPass-Implantation [16] und nach der CyPass-Implantation kombiniert mit einer Katarakt-Operation [26] untersucht haben. Hier hatten die Augen beider Gruppen einen Ausgangsdruck

von  $\geq 21$  mmHg. In der „CyPass-only“-Gruppe wurde eine durchschnittliche Drucksenkung von 8,1 mmHg und in der kombinierten „Katarakt + CyPass“-Gruppe eine durchschnittliche Drucksenkung von 8,9 mmHg ermittelt.

Ein vergleichbarer Unterschied zwischen alleiniger Stent-Implantation und einer Kombination mit der Katarakt-Operation wurde auch zwei Jahre nach der CyPass-Implantation für Patienten mit einem Ausgangsdruck von  $> 21$  mmHg gefunden [26]. Die durchschnittliche Drucksenkung betrug 2 Jahre nach einer alleinigen CyPass-Stent-Implantation 7,7 mmHg [17], während der Druck nach einer kombinierten Operation um durchschnittlich 9,7 mmHg gesenkt werden konnte [26].

Ahmed und seine Gruppe berichteten von einer durchschnittlichen Drucksenkung von 1,7 mmHg ein Jahr nach der Implantation des Hydrus-Stents im Rahmen der COMPARE-Studie [2]. In unserer Studie betrug die durchschnittliche Drucksenkung nach einem Jahr 4,4 mmHg.

Grisanti et al. berichten eine durchschnittliche Drucksenkung von 4,7 mmHg nach 3 Jahren nach „CyPass-alone“-Operation [23]. In unserer Studie betrug die durchschnittliche Drucksenkung nach 3 Jahren 5,5 mmHg.

Der durchschnittliche Augendruck bei der 5-Jahres-Untersuchung liegt im Vergleich zu dem Augendruck 4 Jahre nach XEN-Stent-Implantation etwas höher (CyPass:  $16,36 \pm 5,92$  mmHg Vs. XEN:  $13,4 \pm 3,1$  mmHg), wobei der Ausgangsdruck in etwa vergleichbar war (CyPass:  $21,07 \pm 7,7$  mmHg vs. XEN:  $22,5 \pm 4,2$  mmHg) [35]. Damit ergibt sich eine durchschnittliche Drucksenkung von 22,7% nach der CyPass-Implantation und 40,4% nach der XEN-Stent-Implantation.

In der XEN-Studie wurden zwar nur 34 Augen mit einer Nachuntersuchungszeit von 4 Jahren untersucht, was die Vergleichbarkeit zu der Langzeit-CyPass-Studie mit 75 nachuntersuchten Augen einschränkt. Allerdings deckt sich die stärkere Drucksenkung nach XEN-Stent-Implantation auch mit unserer eigenen klinischen Erfahrung mit dem XEN-Stent. Ein Vergleich der Effektivität der Operationsverfahren ist in der Tab. 9 zusammengefasst. Eine höhere Drucksenkung von über 40% wird auch mit der Trabekulektomie bzw. mit Drainageimplantaten erzielt [20].

Zusammenfassend erreicht die mit dem CyPass-Stent mögliche Drucksenkung nicht das Niveau des XEN-Stents und der Trabekulektomie

Zum iStent gibt es unseres Wissens keine Publikation mit einer Nachbeobachtungszeit von etwa 5 Jahren oder mehr. Die in Tab. 9 zitierte Publikation beinhaltet eine Kombination von 3 Implantaten (2 iStents und 1 iStent-Supra). Unmittelbar postoperativ wurde eine Prostaglandin-Augentropfen-Therapie angesetzt. Wir haben nach der CyPass-Stent-Implantation die lokale und systemische drucksenkende Therapie vollständig abgesetzt. Aus diesen beiden Gründen sind die Ergebnisse der zitierten iStent-Publikation nicht mit unserer Studie vergleichbar.

Zu weiteren MIGS-Verfahren (Hydrus Microstent, Ivantis, Irvine, USA; Preserflo Microschunt, Santen, Osaka, Japan) liegen noch keine vergleichbaren 5-Jahresdaten vor.

Tab. 9: Augendrucksenkung nach verschiedenen MIGS-Operationen vs. Trabekulektomie und Tubes.

	CyPass-Stent – 5-Jahres- Untersuchung	XEN- Stent ± Kat.-Op.	2 iStents + iStent-supra + Prostaglandin	Compass- XT-Studie CyPass + Kat.-Op.	Tube / Trab. Studie
n=	75	34	63	215	107 / 105
Durchschnittliche Nachbeobachtungszeit	4,91 J	3,9 J	4 J	5 J	5 J
Ausgangsdruck mmHg	21,07 ± 7,70	22,5 ± 4,2	22 ± 3,1	24,5 ± 2,9	25.1 ± 5.3 / 25.6 ± 5.3
Präoperative Medikation	1,92 ± 1,26	2.4 ± 1.3	1.2 ± 0.4	0	3.2 ± 1.1 / 3.0 ± 1.2
Drucksenkung mmHg	4,70 ± 8,39	9,1 ± 3,1	9,1 ± 2,2	8,4 ± 0,6	10.2 ± 7.4 / 12.4 ± 7.2
Drucksenkung (%)	22,3%	40%	41,4%	34,3%	41,4% / 49,5%
Postoperative Medikation	1,93 ± 1,03	1.2 ± 1.3	1 (Prostaglandin)	fehlt	1.4 ± 1.3 / 1.2 ± 1.4

Die Effektivität des CyPass-Stents verglichen mit den anderen MIGS-Verfahren sowie mit der Trabekulektomie. Der CyPass-Stent erreicht eine niedrigere Drucksenkung, jedoch ohne Wash-Out-Phase präoperativ.

### 5.3. Medikamentöse Therapie

Die Anzahl der drucksenkenden Medikamente zeigt im Verlauf zunächst eine postoperative Absenkung bei der 3- und 6-Monatskontrolle. Jedoch steigt die Anzahl der notwendigen lokal applizierten Medikamente nach einem Jahr wieder langsam an. Dies erklärt sich dadurch, dass bei allen Patienten standardmäßig unmittelbar postoperativ die Lokalmedikation vollständig abgesetzt wurde. Bei der Routinekontrolle nach 3 und 6 Monaten wurde der IOD dann erneut bewertet und zieldruckorientiert die Lokalmedikation bei Bedarf erneut angesetzt. Nach fünf Jahren haben die nachuntersuchten Patienten im Durchschnitt die gleiche Anzahl an Lokalmedikamenten benötigt wie präoperativ, allerdings auf niedrigerem Druckniveau. Der CyPass-Stent scheint von daher keinen langfristigen Einfluss auf die Anzahl der Lokalmedikation, sondern mehr auf den Augeninnendruck zu haben. Mit anderen Worten, der CyPass-Stent ergänzt die drucksenkende Lokalmedikation langfristig mit einer zusätzlichen Drucksenkung von 22,3% und senkt damit die Notwendigkeit für eine klassische Glaukomoperation wie die Trabekulektomie, z. B. wegen nicht erreichtem Zieldruck. Zusätzlich hatten die Augen eine „Pause“ von den lokalapplizierten drucksenkenden Medikamenten, was bei ihren

bekanntem Unverträglichkeiten, allergischen Reaktionen und Sicca-Problemen einen zusätzlichen passageren Vorteil darstellt.

Die Langzeitdaten nach der XEN-Stent-Implantation zeigen eine durchschnittliche Reduktion der drucksenkenden Medikamenten von  $2,4 \pm 1,3$  auf  $1,2 \pm 1,3$  nach vier Jahren [35]. Die Langzeitdaten der Implantation von zwei iStents und einem iStent-Supra zeigen eine Reduktion der drucksenkenden Medikamenten von  $1,2 \pm 0,4$  auf nur Prostaglandin, was aber bereits unmittelbar nach der Operation angesetzt wurde [44]. Es wurden allerdings 6 Augen von der Auswertung ausgeschlossen (8,7%, n=69), die zusätzliche drucksenkende Medikamente benötigten. Bei der Trabekulektomie zeigte sich eine Reduktion der Anzahl der lokalapplizierten Medikamente von durchschnittlich  $3,0 \pm 1,2$  präoperativ auf  $1,2 \pm 1,4$  nach 5 Jahren.

## 5.4. Visusverlauf

In der Beurteilung des Glaukomverlaufs wird der Visus in der Regel nicht als Indikator für die Glaukomprogression herangezogen, weil der Visus durch ein Glaukom erst in der Endphase beeinträchtigt wird. Dennoch zählt er zu den wichtigsten Sehfunktionen des menschlichen Auges.

Der Visus unterschied sich bei unseren Patienten von prä- zu postoperativ statistisch und klinisch nicht signifikant. Das ist ein großer Vorteil, den der CyPass-Stent gegenüber der klassischen Trabekulektomie hat, bei der der Visus 5 Jahre nach der Operation bei 43% der Augen um mindestens 2 Zeilen auf der Snellen-Tafel abnimmt [20,36,42]. Eine Visusminderung um mehr als eine Snellen-Zeile liegt in unserer Studie bei 11 von 75 Augen (14,7%) nach 5 Jahren vor.

Nach CyPass-Stent-Implantation wiesen fast 85,3% der Augen keine Verschlechterung im Vergleich zum präoperativen Befund auf.

Die häufigsten Ursachen für eine Visusabnahme waren nicht glaukombedingt wie z. B. die Zunahme einer altersbedingten Katarakt, die Bildung eines Nachstars sowie die Progression bei trockener altersbedingter Makuladegeneration, okulärer Ischämie oder Stäbchen-Zapfen-Netzhautdystrophie.

Ein glaukombedingter Visusabfall kam nur bei einem Auge vor. Hier wurde eine Visusabnahme von 0,8 präoperativ auf 0,6 bei der 5-Jahres-Untersuchung mit einer Zunahme des MD-Wertes von -14,81 dB präoperativ auf -19,87 dB bei der 5-Jahres-Untersuchung. Auch die Anzahl der Zentralskotome nahm von einem Zentralskotom präoperativ auf zwei bei der 5-Jahres-Untersuchung. Der Patient war nach der Operation nicht kontrolliert und erst bei der Studienuntersuchung wurde die Gesichtsfeldverschlechterung festgestellt.

Bei 12 von 80 Augen (15%) in der „iStent + iStent-Supra“-Studie [44] ist es zu einer Visusverschlechterung um mindestens 3 Zeilen gekommen. Bei 11 Augen war eine Zunahme der Katarakt die Ursache für die Visusabnahme und bei einem Auge wurde der Visusabfall auf eine glaukomatöse Gesichtsfeld-Schwankung zurückgeführt.

Bei 3 von 34 Augen (8,8%) in der XEN-Studie [35] kam es zu einem Visusverlust um mindestens 2 Zeilen. Die Gründe für den Visusverlust sind in der Arbeit nicht angegeben. 7 von 34 Augen (20,6%) mit Visusverlusten wegen einer zwischenzeitlich aufgetretenen Katarakt wurden von der Endauswertung ausgeschlossen.

## 5.5. Gesichtsfeld

Die Untersuchung des Gesichtsfelds stellt für Patienten oft eine große Herausforderung dar, besonders wenn bei den zumeist älteren Patienten die Mitarbeit nicht immer gewährleistet ist.

Für die Beurteilung der Gesichtsfeldveränderungen wurden die MD (Mean Deviation) und die Anzahl der zentralen Skotome, bzw. die Anzahl der Punkte mit einer Sensitivität von  $< 10$  dB in dem zentralen 5-Grad-Gesichtsfeld herangezogen.

Die mittlere Verschlechterung der Mean Deviation im Beobachtungszeitraum betrug bei unseren Patienten  $-0,53$  dB/Jahr und war statistisch signifikant (Abb. 13). Sie kann als Zeichen einer Progression angesehen werden. Bei mehr als 40% der nachuntersuchten Augen lag nachweislich eine Minderung der Mean Deviation von mehr als 3 dB vor.

Damit zeigen unsere Daten langfristig nach 5 Jahren eine geringere Wirksamkeit als die Daten der COMPASS-XT-Studie mit einer  $\geq 2,5$  dB MD-Abnahme bei nur 10% der nachuntersuchten Augen innerhalb von 3 Jahren [48,58]. Dies kann aus unserer Sicht zwei Gründe haben.

Bei der COMPASS-XT-Studie kommt es wegen der zusätzlichen drucksenkenden Wirkung der Katarakt-Operation zu einer Verringerung des Augeninnendrucks um 8,4 mmHg, bei unseren Patienten „nur“ um 4,7 mmHg. Die stärkere Drucksenkung macht sich – auch bei Berücksichtigung der wegen der „Wash-out“-Phase zu Studienbeginn erhöhten Augendruckwerte - offensichtlich stärker protektiv bemerkbar.

Zum anderen handelt es sich bei unserer Studie um eine Real-Life-Studie ohne Patienten-Selektion. Im Gegensatz zu der COMPASS-XT-Studie, in der der durchschnittliche präoperative MD-Wert  $-3,37$  dB (Spannweite  $-15,5$  bis  $2,03$  dB) betrug, haben wir auch Patienten mit fortgeschrittenem Glaukom mit einem durchschnittlichen präoperativen MD-Wert von  $-11,49$  dB (Spannweite  $-35,0$  bis  $+2,04$  dB) eingeschlossen. Unsere Patienten hatten ein deutlich fortgeschrittenes Glaukom, was auch zu einer höheren Progressionsrate beitragen kann.

Lenzhofer et al. haben 2019 [35] eine durchschnittliche Verschlechterung der Mean Deviation für die reine XEN-Implantation und für die Kombination mit einer Katarakt-Operation angegeben mit einer Reduktion der Mean Deviation von  $-10,2 \pm 7,0 / 12,2 \pm 7,5$  dB präoperativ auf  $-11,9 \pm 10,0 / -14,0 \pm 8,9$  dB nach vier Jahren. Das entspricht einem Verlust von  $1,7 / 1,8$  dB, also  $0,425 / 0,450$  dB/Jahr. Dieser Unterschied zum präoperativen Befund war aber wegen der begrenzten Fallzahl statistisch nicht signifikant [35]. In unserer CyPass-Gruppe liegt die Progressionsrate bei Berechnung mittels der

Mittelwerte wie bei Lenzhofer [35] mit 0,38 dB/Jahr auf einem vergleichbaren Niveau (Berechnung s. Abschnitt 4.6).

Bei der kombinierten Implantation eines trabekulären Bypass (iStent®) und eines suprachoroidalen Stents (iStent-Supra) war die Mean Deviation bei 70 nachuntersuchten Patienten nach 4 Jahren fast unverändert, bei einem Ausgangswert von  $-13,0 \pm 8,6$  dB (n=80) und  $-13,2 \pm 8,5$  dB (n=70) bei der 4-Jahres-Untersuchung [44].

Der Vergleich zu den Langzeitdaten der klassischen Trabekulektomie zeigt ein unterlegendes Ergebnis der Trabekulektomie-Patienten (Mean MD-Verlust/Jahr: CyPass=-0,48 (n=56), Trabekulektomie=-0,61 (n=160))[8]. Hier war die durchschnittliche präoperative MD bei der Trabekulektomie-Gruppe mit -14,5 dB etwas fortgeschrittener als die MD in der CyPass-Gruppe mit -11,49 dB. Die höhere Progression des Glaukomschadens nach Trabekulektomie ist – trotz stärkerer Drucksenkung – offensichtlich durch das höhere Komplikationspotential dieser OP-Methode verursacht.

Insgesamt liegt die Progression des Glaukomschadens im Gesichtsfeld bei dem CyPass-Stent, ob in unserer Untersuchung oder in der COMPASS-XT-Studie, im Vergleich zu der Implantation von zwei iStents kombiniert mit einem iStent-Supra etwas schlechter. Hingegen zeigen die Daten ein vergleichbares Ergebnis bei dem XEN-Stent und besseres Ergebnis als nach der Trabekulektomie.

Die Ausfälle im zentralen 5-Grad-Gesichtsfeld haben sich im Vergleich zum präoperativen Befund nach CyPass-Implantation nicht statistisch signifikant verschlechtert, was klinisch relevant ist. Hierzu liegen keine Vergleichsdaten für die anderen Operationen in den Publikationen vor [8,35,44,48,58].

## 5.6. Papillenvermessung mittels Heidelberg Retina Tomograph II (HRT II):

In der Neubrandenburger Augenklinik erfolgt routinemäßig bei jedem Glaukompatienten eine präoperative Papillendiagnostik mittels HRT II und Cirrus/Stratus-RNFL-OCT.

Die Abnahme der Randsaumfläche um 0,1 mm<sup>2</sup> über einen Zeitraum von fast fünf Jahren war im Vergleich zu dem präoperativen Befund statistisch signifikant. Die Veränderung in der Moorfields-Klassifikation zeigt einen starken Trend einer Verschlechterung um 0,98 Score-Punkte. Diese Daten bestätigen mit einer morphologischen Messung eine langsam schleichende Progression, wie sie sich auch funktionell im Gesichtsfeld mit der MD nachweisen lässt.

Zu den anderen MIGS-Verfahren bzw. der Trabekulektomie liegen unseres Wissens in der Literatur keine vergleichbaren Langzeitdaten vor.

## 5.7. Nervenfaserdickenmessung mittels OCT:

In der Literatur liegen Untersuchungen vor, die bewiesen haben, dass die RNFL-Messwerte vom Stratus- und Cirrus-OCT nicht vergleichbar sind [32,55]. Daher haben wir unsere Befunde in zwei

Gruppen eingeteilt. Die erste Gruppe, die präoperativ und bei der 5-Jahres-Untersuchung mit dem Stratus-OCT gemessen wurden und die zweite Gruppe, die präoperativ mit dem Stratus-OCT und bei der 5-Jahres-Untersuchung mit dem Cirrus-OCT gemessen wurden.

In der ersten Gruppe, also die mit dem gleichen Gerät gemessen wurden, ist kein RNFL-Unterschied nachweisbar. Die Augen, die nach 5 Jahren mit Cirrus-OCT gemessen worden sind, zeigen eine Verbesserung. Das ist allerdings eine vorgetäuschte Befundänderung, die sich nur durch die unterschiedlichen Messgeräte ergibt und die wir bei unseren weiteren Analysen nicht mehr berücksichtigt haben.

Zu den anderen MIGS-Verfahren bzw. der Trabekulektomie liegen unseres Wissens in der Literatur keine vergleichbaren Langzeitdaten zur Veränderung der RNFL-Messwerte vor.

## 5.8. Sickerkissenverlauf:

Die Beurteilung des stentbegleitenden Sickerkissens erfolgte klinisch mittels Visante-OCT-Aufnahmen bzw. UBM-Aufnahmen. Es zeigt sich, dass sich ein Sickerkissen bei 93,9% der Augen nach 3 Monaten nachweisen lässt. Bis zum 5. Jahr postoperativ sinkt dieser Anteil kontinuierlich auf 31,2% ab (Abb. 27). In der Literatur liegen bislang nur Daten bis zu einem Jahr postoperativ vor [51], wobei ein Sickerkissen bei 15 von 19 Augen (78,94%) nach einem Jahr vorhanden war. Dieser Wert stimmt gut mit unserer Studie überein, wo wir ein Sickerkissen bei 29 von 38 Augen (76,32%) nach einem Jahr finden.

Man ist geneigt, ein vorhandenes Sickerkissen als morphologischen Hinweis auf eine erhaltene Abflussfunktionalität nach CyPass-Stent-Implantation anzusehen. Diese Vermutung trifft aber nicht zu. Weder aus dem Vorhandensein eines Sickerkissens, noch aus seiner Größe lässt sich 5 Jahre nach der CyPass-Stent-Implantation auf die Funktionalität schließen. Weder der Augeninnendruck noch die Drucksenkung korrelieren mit dem Sickerkissen (Abb. 33).

Die Bildung eines suprachoroidalen Sickerkissens ist offensichtlich auch von der Abflusskapazität der Aderhaut abhängig. Wenn das Kammerwasser schneller von der Aderhaut aufgenommen wird, kann sich ein Sickerkissen verkleinern oder ganz zurückbilden, ohne dass der CyPass-Stent deswegen die Funktion einstellt.

Inwieweit zusätzlich ein Vernarbungsprozess an der Rückbildung der Sickerkissen beteiligt ist, kann derzeit nicht abschließend bewertet werden (Abb. 26, Abb. 27).

## 5.9. Einflussfaktoren für OP-Erfolg

Neben der Beurteilung der Wirksamkeit und der Sicherheit des CyPass-Mikrostents war ein Ziel dieser Arbeit auch die Suche nach Faktoren, die zum Operationserfolg beitragen können. Diese sollte es vereinfachen vorherzusagen, bei welchen Patienten die Erfolgsaussichten hoch und bei welchen eher niedrig sind.

Nach subkonjunktival filtrierenden Glaukomoperationen (z. B. Trabekulektomie, XEN-Stent) spielt die Anzahl der präoperativ lokal applizierten Glaukom-Augentropfen eine wichtige Rolle bei der postoperativen Vernarbung [60]. So beeinflussen sie den postoperativen Verlauf negativ und damit auch den Operationserfolg.

Der Abflussweg des CyPass-Stents in den suprachoroidalen Raum unterscheidet sich von dem subkonjunktivalen Abflussweg der filtrierenden Glaukomoperationen. Hier zeigt die Anzahl der präoperativ lokal applizierten drucksenkenden Medikamente keinen Einfluss auf die Versagerquote. Eine statistisch signifikante Korrelation zwischen der Anzahl der präoperativen drucksenkenden Wirkstoffe und dem Augeninnendruck bei der 5-Jahres-Untersuchung war in diesen Datensätzen nicht vorhanden (s. Abschnitt 4.13).

Unsere Analysen zeigen eine deutliche, statistisch signifikante Korrelation zwischen der präoperativen Randsaumfläche im HRT (Spearman-Test;  $p=0,018$ ,  $n=74$ ), der Ausprägung des präoperativen Optikus-Schadens in der Moorfields-Klassifikation (Spearman-Test;  $p=0,008$ ,  $n=74$ ) und RNFL-OCT (Spearman-Test;  $p=0,015$ ,  $n=66$ ) und der Effektivität des CyPass-Stents im Hinblick auf die postoperative Langzeitdruckentwicklung. Je fortgeschrittener das Glaukomstadium war, desto geringer war die Drucksenkung.

Die Drucksenkung war bei den Augen mit mildem Glaukom etwas stärker ausgeprägt besser als in den schwereren Glaukomstadien, jedoch statistisch nicht signifikant. In dem 5-Jahres-HRT-Befund zeigen nur die Augen mit fortgeschrittenem Glaukom eine statistisch signifikant schlechtere Drucksenkung.

Einen Einfluss hat auch der präoperative Augeninnendruck. Je höher der präoperative Augeninnendruck war, desto stärker fiel die Langzeitdrucksenkung aus (Spearman-Test;  $p<0,0001$ ;  $n=75$ ).

Augen, die wegen des Glaukoms voroperiert worden waren, zeigen bei der Nachuntersuchung ein höheres Risiko eines Therapieversagens (Spearman-Test;  $p=0,06$ ;  $n=238$ ). Das höhere Patientenalter wies eine signifikant niedrigere Wahrscheinlichkeit eines Stentversagens auf (Spearman-Test;  $p=0,02$ ;  $n=238$ ), jedoch keine Korrelation zu dem Augeninnendruck (Spearman-Test;  $p=0,3$ ;  $n=75$ ) bzw. der Drucksenkung nach fünf Jahren (Spearman-Test;  $p=0,78$ ;  $n=75$ ).

Statistisch nicht signifikant waren die Anzahl der ophthalmologischen Voroperationen, das Patientengeschlecht und die operierte Seite. Auch die präoperative Anzahl an Lokalmedikationen zeigt keine Korrelation zu dem Abschluss-Augendruck oder der Drucksenkung. Zu den nicht signifikanten Faktoren zählen auch die Stentsichtbarkeit sowie das Vorhandensein von Goniosynechien, auch wenn diese die Stent-Öffnung komplett verschlossen hatten.

## 5.10. Sicherheit des CyPass-Stents:

### 5.10.1. Intraoperative Komplikationen

Ein großer Vorteil des CyPass-Stents liegt in dem weitgehend standardisierten Implantationsverfahren und der niedrigen intraoperativen Komplikationsquote.

Die häufigste Komplikation war die Blutung aus der Zyklodialyse, die bei den meisten Operationen leicht zu stoppen war. Eine stärkere Blutung trat nur bei 7% der Studienaugen auf, die durch Tonisierung der Vorderkammer gestoppt werden konnten und am Ende der Operation durch die Vorderkammerspülung komplett behoben waren.

In einem Auge entstand eine verbreitete Zyklodialyse bei der Implantation, die zu einer persistierenden Hypotonie führte. Diese konnte nur durch das Füllen der Vorderkammer mit einem kohäsiven Viskoelastikum beseitigt werden.

Die Beherrschung der intraoperativen Komplikationen stellt für einen erfahrenen Ophthalmochirurgen kein Problem dar.

### 5.10.2. Postoperative Komplikationen

Die frühpostoperative Phase gestaltete sich insgesamt komplikationsarm. Nur bei 2 Augen kam es zu einer Nachblutung, die an einem Auge eine Vorderkammerspülung erforderlich machte. Eine Wanderung des CyPass-Stents in Richtung Vorderkammer sowie ein postoperativer temporärer Druckanstieg traten sehr selten auf. Eine Revision des CyPass-Stent wurde nur bei zwei Augen durchgeführt. Hier musste der CyPass-Stent nachträglich etwas tiefer geschoben werden.

Die relativ geringe Komplikationsrate ist vergleichbar mit der Komplikationsrate der gleichzeitigen Implantation von zwei iStents und einem iStent-Supra [44]. Zu den intraoperativen Komplikationen gehört ein nicht erfolgreicher Versuch der iStent-Supra-Implantation in einem Auge wegen reduziertem Einblick nach der Implantation von 2 iStents. Frühpostoperative Komplikationen wurden in der „iStent + iStent-Supra“-Studie in 12 Augen berichtet (15%, n=80), die von der Endauswertung ausgeschlossen wurden. Darunter wurde in 11 Augen eine Zunahme der Katarakt als Ursache für die Visusabnahme definiert und in einem Auge wurde der Visusabfall auf die Gesichtsfeld-Schwankung zurückgeführt. In der Langzeit-Studie des XEN-Stents hatten 5% der Patienten frühpostoperativ eine Hypotonie. Diese war bei der Abschlussuntersuchung nach 4 Jahren nicht mehr vorhanden [35].

Bei der Trabekulektomie treten die frühpostoperativen Komplikationen häufiger auf, beispielsweise eine Hypotonie mit begleitender Visusabnahme mit einer Häufigkeit von 1% - 30% [9,52,54]. Eine Visusabnahme um mindestens 2 Zeilen auf der Snellen-Tafel wurde bei 33% der operierten Augen nach einem Jahr und bei 43% der operierten Augen nach fünf Jahren berichtet [19,20]. Zu den häufigsten Komplikationen nach der Trabekulektomie zählen auch die Begünstigung der Entwicklung einer Katarakt in 40% bis 70% der Augen [10,28,59] sowie die Vernarbung des Sickerkissens in bis zu 47% der Fälle [47].

Sickerkisseninfektionen und begleitende Endophthalmitis kamen nach der CyPass-Implantation in unserer Studie sowie in der Literatur nicht vor [36]. 8 Jahre nach der Trabekulektomie betrug die Sickerkisseninfektionsrate  $5,9 \pm 2,4\%$ . Nach der XEN-Stent-Implantation liegen prozentuale Daten nicht vor, jedoch wurden sporadische Fälle als Case-Report berichtet, wo eine Sickerkisseninfektion 4 - 5 Monate nach der XEN-Stent-Implantation festgestellt wurde [45].

Eine Rückbildung des suprachoroidalen Sickerkissens wurde in unserer Studie bei 68,2% der nachuntersuchten Augen nach fünf Jahren festgestellt. Die Vernarbungsquote des subkonjunktivalen Sickerkissens beträgt nach der Trabekulektomie bis zu 47% [47] schon in den ersten 3 Wochen postoperativ und nach der XEN-Stent-Implantation bis zu 45% der Augen nach 2 Jahren [37].

Relevante Irisreaktionen und -Synechien waren bei der 5-Jahres-Untersuchung bei etwa der Hälfte der nachuntersuchten Patienten vorhanden. Diese kommen bei dem iStent bzw. XEN-Stent unseres Wissens nach sehr selten vor.

Eine mögliche Maßnahme um die Vernarbungen und Synechien im Kammerwinkel zu minimieren ist die intrakamerale Injektion von Bevacizumab in der frühpostoperativen Phase. Die antifibrotische Wirkung von Bevacizumab ist von filtrierenden Eingriffen bekannt [43,60]. In einer separaten Untersuchung haben wir den Effekt der frühpostoperativen Bevacizumab-Injektion in die Vorderkammer im Rahmen einer retrospektiven Vergleichsstudie untersucht [27].

Drei Monate postoperativ fand sich eine statistisch signifikant geringere Irissynechienbildung. Dieser antiproliferative Effekt war auch nach 6 Monaten als Trend zugunsten der Bevacizumab-Gruppe erkennbar. Darüber hinaus bestand ein statistischer Trend dahingehend, dass die Versagensquote nach 3 Monaten (Bevacizumab-Gruppe: 2% /ohne Bevacizumab: 6%) bzw. nach 6 Monaten (Bevacizumab-Gruppe: 4% /ohne Bevacizumab: 10%) in der Bevacizumab-Gruppe geringer war und der Anteil der Augen, die nach CyPass-Stent-Implantation keine zusätzlichen drucksenkenden Medikamente nach 3 Monaten (Bevacizumab-Gruppe: 86% /ohne Bevacizumab: 74%) bzw. nach 6 Monaten (Bevacizumab-Gruppe: 68% /ohne Bevacizumab: 56%) benötigten, größer war. Diese Ergebnisse haben dazu geführt, dass wir die frühpostoperative intrakamerale Injektion von Bevacizumab (Avastin®) in Neubrandenburg zur Routine gemacht haben.

Nach XEN-Stent-Implantationen finden sich keine Synechien der Iris zum Stent [35]. Auch in unserem eigenen Patientengut haben wir keine solchen Synechien nach XEN-Stent-Implantation gesehen. Die Irissynechienbildung könnte durch das Polyimid-Material des CyPass-Stents initiiert. Deswegen wäre es empfehlenswert, bei einer künftigen Weiterentwicklung suprachoroidaler Stents auf ein inerte Material zurückzugreifen.

Wir konnten im Rahmen dieser Untersuchung keine weiteren Langzeitkomplikationen feststellen. Bezüglich der Endothelzellzahl verweisen wir auf Kapitel 7.

## **6. Fazit der Studie**

Diese Untersuchung belegt für den CyPass-Stent eine sehr große Sicherheit. Diese Beurteilung beinhaltet die später bekannt gewordene Endothelschädigung jedoch nicht. Diesbezüglich verweisen wir auf Kapitel 7. Das hohe Sicherheitsprofil sollte der Anlass sein, den CyPass-Stent weiterzuentwickeln, mit dem Ziel, die Endothelsicherheit wiederherzustellen.

Der CyPass-Stent zeigt nach 5 Jahren bei unveränderter Anzahl der drucksenkenden Medikationen eine mäßige mittlere Drucksenkung von etwa 4,7 mmHg (22%). Die Revisions-Quote beträgt über einen Zeitraum von ca. 5 Jahren 35%. Ein Therapieversagen korreliert statistisch signifikant mit der Anzahl der Voroperationen sowie mit einem jüngeren Patientenalter.

Eine effektivere Drucksenkung wird bei Augen mit höherer Randsaumfläche, geringer MD-Minderung, mildem Glaukomschaden in der Moorfields-Regressionsanalyse und in der RNFL-OCT-Untersuchung erreicht.

Eine Progression des Glaukomschadens im HRT nach der CyPass-Stent-Implantation konnte eher bei Augen mit fortgeschrittenem Glaukom festgestellt werden.

Die Augen mit dem milden Glaukom zeigten im Langzeitverlauf eine bessere Drucksenkung und eine geringere Progression des Glaukomschadens im HRT.

Die ideale Patientengruppe für die CyPass-Implantation stellen die OP-naiven Augen mit mildem Glaukomschaden und hohem Patientenalter dar.

## **7. Marktrückzug**

Im August 2018, nach Abschluss des klinischen Teils dieser Promotionsarbeit, gab die Firma ALCON® (Forth Worth, Texas, USA) bekannt, dass ein signifikanter Unterschied bezüglich des Endothelzellverlustes zwischen der CyPass-Gruppe und der Kontrollgruppe im Rahmen der Compass-XT-Studie festgestellt wurde [33,48]. Diese zweiarmige Studie war unter kontrollierten Studienbedingungen durchgeführt worden und hatte die Ergebnisse nach kombinierter Katarakt-Operationen mit einer CyPass-Stent-Implantation mit den Ergebnissen einer reinen Katarakt-Operation verglichen. Die Endothelzellzahl wurde bei allen Studienteilnehmern vor Studienbeginn sowie postoperativ in jährlichen Abständen gemessen. Die Gruppe mit zusätzlicher CyPass-Stent-Implantation zeigte einen höheren Endothelzellverlust. Der Unterschied zwischen beiden Gruppen war nach vier sowie nach fünf Jahren statistisch signifikant. Aus diesem Grund erfolgte die freiwillige Marktrücknahme des CyPass-Stents durch Firma ALCON.

Eine daraufhin gestartete Untersuchung der Neubrandenburger Augenklinik unter Federführung des Autors dieser Promotionsarbeit, bei der allen Patienten mit CyPass-Stent-Implantation in Neubrandenburg ein Nachuntersuchungstermin angeboten wurde, zeigte einen signifikanten Unterschied der Hornhautendothelzellzahl zwischen den Augen mit und ohne CyPass-Stent (Partneraugen) sowie eine statistisch signifikante Korrelation zwischen der Lage des CyPass-Stents im Kammerwinkel und der Hornhautendothelzellzahl. Von den 316 untersuchten Patienten mit 419 mit einer CyPass-Stent-Implantation operierten Augen waren 44% beidseits mittels CyPass-Stent operiert worden. Da die Messung der Hornhautendothelzellzahl nicht zu der standardmäßigen präoperativen Untersuchung unserer Klinik gehört, verfügen wir über keine präoperativen Daten und können keinen Vergleich bzw. Verlauf der Endothelzellzahl beurteilen. Daher wurden die nicht mit CyPass-Stent-Implantation behandelten Partneraugen von den nachuntersuchten Patienten als Kontrollgruppe genommen. Der Mittelwert der Nachbeobachtungszeit betrug  $1.321,3 \pm 920,7$  Tage (ca. 3,6 Jahre). Die durchschnittliche postoperative Endothelzellzahl lag bei den CyPass-Augen bei  $1820 \pm 676$  Zellen/mm<sup>2</sup> (n=419) und bei den Vergleichsaugen bei  $2116 \pm 605$  Zellen/mm<sup>2</sup> (n=161). Dieser Unterschied ist statistisch hoch signifikant (Mann-Whitney-U-Test;  $p < 0,001$ ). In der COMPASS-XT-Studie haben 21,5% der nachuntersuchten Augen eine Endothelzellzahl von weniger als 1500 Zellen/mm<sup>2</sup> [33].

In unserer Studie liegt der Anteil mit 26% etwas höher. Wir führen die Differenz darauf zurück, dass in unserer Analyse nicht nur Augen mit mildem bis mäßigem Glaukom, sondern auch ausgewählte Augen mit fortgeschrittenem Glaukom mit langjähriger Lokaltherapie und zahlreichen Voroperationen mit dem CyPass-Stent behandelt wurden. Die Abnahme der Endothelzellzahl korreliert signifikant mit der Nachbeobachtungszeit (Spearman,  $R = -0,28$ ,  $p < 0,001$ ), was auf einen fortschreitenden Endothelzellverlust hinweist.

Eine signifikante Endothelzellzahlminderung ist erst ab einer Stentsichtbarkeit ab dem 2. Ring festzustellen (Mann-Whitney-U-Test;  $p < 0,001$ ,  $n=387$ , missing data=32). Die Endothelzellzahl sinkt mit der Anzahl sichtbarer Stentstrukturen statistisch hoch signifikant ab (Varianzanalyse,  $p < 0,001$ ,  $n=413$ , missing data= 6). Bei gonioskopisch nicht sichtbarem CyPass-Endothel-Kontakt lag die Endothelzellzahl im Durchschnitt bei  $1958 \pm 592$  Z/mm<sup>2</sup> (Spannweite: 300 – 3.425 Z/mm<sup>2</sup>,  $n=262$ ). Bei gonioskopisch nachgewiesenem CyPass-Endothel-Kontakt lag die Endothelzellzahl im Durchschnitt bei  $1596 \pm 711$  Z/mm<sup>2</sup> (Spannweite: 300 – 3.933 Z/mm<sup>2</sup>,  $n=144$ ). Der Unterschied ist statistisch hoch signifikant (Mann-Whitney U-Test:  $p < 0,001$ ,  $n=406$ , missing data=13).

Dieser Untersuchung nach, kann anhand der klinischen bzw. gonioskopischen Befunde die Dringlichkeit einer Endothelzellmessung eingeschätzt werden. Patienten mit einem sichtbaren Stentkragen in Höhe des Trabekelmaschenwerks und mehr anterior erfordern eine zeitnahe Endothelzellmessung.

Bei 18,2% der nachuntersuchten Augen wurde prophylaktisch eine CyPass-Stentkürzung indiziert ( $n=451$ ) [38–40]. Bei 1,1% der nachuntersuchten Augen lag eine visusrelevante Endothelzellschädigung vor, die eine DMEK-Operation erforderlich machte ( $n=451$ ) [38].

Eine optimale Implantation des CyPass-Stents ist offensichtlich für die Sicherheit des Auges und der Hornhaut sehr bedeutsam. Wenn der CyPass-Stent ausreichend tief implantiert wird und dort verbleibt und max. bis zur Höhe des Skleralsporns ragt, kann eine Endothelzellminderung verhindert werden.

Das Vorliegen eines CyPass-Endothelkontakts erfordert eine Stent-Kürzung zur Vermeidung einer progredienten Endothelzellminderung. Es liegen jedoch keine postoperative Verlaufsdaten nach der Stentkürzung vor, die das Sistieren einer weiteren Endothelzellzahlminderung nach der Kürzung belegen.

Diese Daten wurden im Rahmen des 117. DOG-Kongresses vorgestellt [38].

Obwohl der CyPass-Stent nicht mehr verfügbar ist, sehen wir diese Studie als einen wichtigen Baustein für die künftige Entwicklung eines intraokularen Implantats an, das ebenfalls den suprachoroidalen Weg als Abflussweg nutzt. Aktuell befinden sich tatsächlich einige Implantate in der Vor-Zulassungsphase, wie zum Beispiel der iStent-Supra® (Glaukos, California, USA) und der MINIject™ (iSTAR Medical, Wavre, Belgien). Daher sind die Ergebnisse dieser Arbeit für die Weiterentwicklung der suprachoroidalen Implantate und OP-Verfahren eine wichtige Datenquelle.

## **8. Literaturverzeichnis**

1. Ahmed IIK, Rhee DJ, Jones J, Singh IP, Radcliffe N, Gazzard G, Samuelson TW, Ong J, Singh K, HORIZON Investigators (2020) Three-Year Findings of the HORIZON Trial: A Schlemm Canal Microstent for Pressure Reduction in Primary Open-Angle Glaucoma and Cataract. *Ophthalmology*
2. Ahmed IIK, Fea A, Au L, Ang RE, Harasymowycz P, Jampel HD, Samuelson TW, Chang DF, Rhee DJ, COMPARE Investigators (2020) A Prospective Randomized Trial Comparing Hydrus and iStent Microinvasive Glaucoma Surgery Implants for Standalone Treatment of Open-Angle Glaucoma: The COMPARE Study. *Ophthalmology* 127:52–61
3. Barsky D (1958) Evaluation of Absorbable Gelatin Film (Gelfilm) in Cyclodialysis Clefts: Part I. *AMA Arch Ophthalmol* 60:1044
4. Bick MW (1949) USE OF TANTALUM FOR OCULAR DRAINAGE. *Arch Ophthalmol* 42:373–388
5. Bietti GB (2009) THE PRESENT STATE OF THE USE OF PLASTICS IN EYE SURGERY1. *Acta Ophthalmol (Copenh)* 33:337–370
6. Böke W (1990) Zur Geschichte der Zyklodialyse - In memoriam Leopold Heine 1870-1940. *Klin Monatsblätter Für Augenheilkd* 197:340–348
7. Casson RJ, Chidlow G, Wood JP, Crowston JG, Goldberg I (2012) Definition of glaucoma: clinical and experimental concepts: Definition of glaucoma. *Clin Experiment Ophthalmol* 40:341–349
8. Chen R, King AJ (2020) Lifetime visual outcomes of patients undergoing trabeculectomy. *Br J Ophthalmol* bjophthalmol-2020-317004
9. Costa VP, Smith M, Spaeth GL, Gandham S, Markovitz B (1993) Loss of Visual Acuity after Trabeculectomy. *Ophthalmology* 100:599–612
10. Daugeliene L, Yamamoto T, Kitazawa Y (2000) Cataract development after trabeculectomy with mitomycin C: a 1-year study. *Jpn J Ophthalmol* 44:52–57
11. Denis P, Hirneiß C, Reddy KP, Kamarthy A, Calvo E, Hussain Z, Ahmed IIK (2019) A First-in-Human Study of the Efficacy and Safety of MINIject in Patients with Medically Uncontrolled Open-Angle Glaucoma (STAR-I). *Ophthalmol Glaucoma* 2:290–297
12. Emi K, Pederson JE, Toris CB (1989) Hydrostatic Pressure of the Suprachoroidal Space. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 30:233–238
13. European Glaucoma Society (2015) Terminologie und Leitlinien für das Glaukom. 4. edition. PubliComm, Savona - Italy
14. Feijoó JG, Denis P, Hirneiß C, Aptel F, Perucho L, Hussain Z, Lorenz K, Pfeiffer N, STAR-II investigators (2020) A European Study of the Performance and Safety of MINIject in Patients with Medically Uncontrolled Open-Angle Glaucoma (STAR-II). *J Glaucoma*
15. Fili S, Seddig S, Papadopoulou E, Kohlhaas M (2019) 1-Jahres-Ergebnisse nach Cypass-Implantation. *Ophthalmol* 116:447–455
16. García-Feijoo J, Rau M, Grisanti S, Grisanti S, Höh H, Erb C, Guguchkova P, Ahmed I, Grabner G, Reitsamer H, Shaarawy T, Ianchulev T (2015) Supraciliary Micro-stent Implantation for Open-

- Angle Glaucoma Failing Topical Therapy: 1-Year Results of a Multicenter Study. *Am J Ophthalmol* 159:1075-1081.e1
17. Garcia-Feijoo J, Höh H, Uzunov R, Dickerson JE (2018) Supraciliary Microstent in Refractory Open-Angle Glaucoma: Two-Year Outcomes from the DUETTE Trial. *J Ocul Pharmacol Ther* 34:538–542
  18. Gazzard G, Konstantakopoulou E, Garway-Heath D, Garg A, Vickerstaff V, Hunter R, Ambler G, Bunce C, Wormald R, Nathwani N, Barton K, Rubin G, Morris S, Buszewicz M (2019) Selective laser trabeculoplasty versus drops for newly diagnosed ocular hypertension and glaucoma: the LiGHT RCT. *Health Technol Assess* 23:1–102
  19. Gedde SJ, Schiffman JC, Feuer WJ, Herndon LW, Brandt JD, Budenz DL (2007) Treatment Outcomes in the Tube Versus Trabeculectomy Study After One Year of Follow-up. *Am J Ophthalmol* 143:9-22.e2
  20. Gedde SJ, Schiffman JC, Feuer WJ, Herndon LW, Brandt JD, Budenz DL (2012) Treatment Outcomes in the Tube Versus Trabeculectomy (TVT) Study After Five Years of Follow-up. *Am J Ophthalmol* 153:789-803.e2
  21. Gills JP (1967) Cyclodialysis Implants: *South Med J* 60:692–695
  22. Grisanti S, Margolina E, Hoeh H, Rau M, Erb C, Kersten-Gomez I, Dick HB, Grisanti S (2014) Supraciliarer Mikrostant bei Offenwinkelglaukom: Klinische Ergebnisse einer prospektiven Multicenterstudie. *Ophthalmol* 111:548–552
  23. Grisanti S, Grisanti S, Garcia-Feijoo J, Dick HB, Munoz-Negrete FJ, Arrondo E, Ianchulev T (2018) Supraciliary microstent implantation for open-angle glaucoma: multicentre 3-year outcomes. *BMJ Open Ophthalmol* 3:e000183
  24. Hoeh H, Ahmed I, Grisanti S, Grisanti S, Grabner G, Nguyen QH, Rau M, Yoo S, Ianchulev T (2013) Early postoperative safety and surgical outcomes after implantation of a suprachoroidal micro-stent for the treatment of open-angle glaucoma concomitant with cataract surgery. *J Cataract Refract Surg* 39:431–437
  25. Hoeh H, Vold SD, Ahmed IK, Anton A, Rau M, Singh K, Chang DF, Shingleton BJ, Ianchulev T (2016) Initial Clinical Experience With the CyPass Micro-Stent: Safety and Surgical Outcomes of a Novel Supraciliary Microstent. *J Glaucoma* 25:106–112
  26. Höh H, Grisanti S, Grisanti S, Rau M, Ianchulev S (2014) Two-year Clinical Experience with the CyPass Micro-Stent: Safety and Surgical Outcomes of a Novel Supraciliary Micro-Stent. *Klin Monatsblätter Für Augenheilkd* 231:377–381
  27. Höh H, Holland U, Medra A (2019) Monozentrische, retrospektive, vergleichende Studie zur Sicherheit und Effektivität der Wundheilungsmodulation mit Bevacizumab nach kombinierter Kataraktoperation mit CyPass-Stent-Implantation. *Klin Monatsblätter Für Augenheilkd* a-0972-1427
  28. Husain R, Aung T, Gazzard G, Foster PJ, Devereux JG, Chew PTK, Oen FTS, Khaw PT, Seah SKL (2006) Effect of trabeculectomy on lens opacities in an East Asian population. *Arch Ophthalmol Chic Ill 1960* 124:787–792
  29. Kammer JA, Mundy KM (2015) Suprachoroidal devices in glaucoma surgery. *Middle East Afr J Ophthalmol* 22:45–52
  30. Kass MA (2002) The Ocular Hypertension Treatment Study: A Randomized Trial Determines That Topical Ocular Hypotensive Medication Delays or Prevents the Onset of Primary Open-Angle Glaucoma. *Arch Ophthalmol* 120:701

31. Kerr NM, Wang J, Perucho L, Barton K (2018) The Safety and Efficacy of Supraciliary Stenting Following Failed Glaucoma Surgery. *Am J Ophthalmol* 190:191–196
32. Kim CY, Jung JW, Lee SY, Kim NR (2012) Agreement of retinal nerve fiber layer color codes between Stratus and Cirrus OCT according to glaucoma severity. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 53:3193–3200
33. Lass JH, Benetz BA, He J, Hamilton C, Von Tress M, Dickerson J, Lane S (2019) Corneal Endothelial Cell Loss and Morphometric Changes 5 Years after Phacoemulsification with or without CyPass Micro-Stent. *Am J Ophthalmol* 208:211–218
34. Lavia C, Dallorto L, Maule M, Ceccarelli M, Fea AM (2017) Minimally-invasive glaucoma surgeries (MIGS) for open angle glaucoma: A systematic review and meta-analysis. *PLOS ONE* 12:e0183142
35. Lenzhofner M, Kersten-Gomez I, Sheybani A, Gulamhusein H, Strohmaier C, Hohensinn M, Burkhard Dick H, Hitzl W, Eisenkopf L, Sedarous F, Ahmed II, Reitsamer HA (2019) Four-year results of a minimally invasive transscleral glaucoma gel stent implantation in a prospective multi-centre study. *Clin Experiment Ophthalmol* 47:581–587
36. Luebke J, Neuburger M, Jordan JF, Wecker T, Boehringer D, Cakir B, Reinhard T, Anton A (2019) Bleb-related infections and long-term follow-up after trabeculectomy. *Int Ophthalmol* 39:571–577
37. Mansouri K, Bravetti GE, Gillmann K, Rao HL, Ch'ng TW, Mermoud A (2019) Two-Year Outcomes of XEN Gel Stent Surgery in Patients with Open-Angle Glaucoma. *Ophthalmol Glaucoma* 2:309–318
38. Medra A (2019) Hornhautendothel und CyPass-Stent-Position - zweite Interimsanalyse nach Marktrückzug -. 117. DOG 2019, Berlin
39. Medra A, Schwanengel M, Weber A, Brinkmann CK (2020) Mikrochirurgische Kürzung des CyPass-Stents: Operationsverfahren der Neubrandenburger Augenlinik. Videobeitrag. *Ophthalmol* 117:1241–1246
40. Medra A (2020) Operationsverfahren der Neubrandenburger Augenlinik bei CyPass-Stent-Kürzung. Mainz, Deutschland
41. Melamed S, Ben Simon GJ, Goldenfeld M, Simon G (2009) Efficacy and safety of gold micro shunt implantation to the supraciliary space in patients with glaucoma: a pilot study. *Arch Ophthalmol Chic Ill 1960* 127:264–269
42. Mills KB (1981) Trabeculectomy: a retrospective long-term follow-up of 444 cases. *Br J Ophthalmol* 65:790–795
43. Mostafaei A, Sedghipour M-R (2011) Low-dose subconjunctival bevacizumab to augment trabeculectomy for glaucoma. *Clin Ophthalmol* 797
44. Myers JS, Masood I, Hornbeak DM, Belda JI, Auffarth G, Jünemann A, Giamporcaro JE, Martinez-de-la-Casa JM, Ahmed IIK, Voskanyan L, Katz LJ (2018) Prospective Evaluation of Two iStent® Trabecular Stents, One iStent Supra® Suprachoroidal Stent, and Postoperative Prostaglandin in Refractory Glaucoma: 4-year Outcomes. *Adv Ther* 35:395–407
45. Olgun A, Imamoğlu S, Karapapak M, Düzgün E, Kaçar H (2018) Endophthalmitis After XEN Gel Stent Implantation: 2 Cases. *J Glaucoma* 27:e191–e194
46. Pfeiffer N (2010) Definition des Glaukoms.

47. Picht G, Mutsch Y, Grehn F (2001) [Follow-up of trabeculectomy. Complications and therapeutic consequences]. *Ophthalmol Z Dtsch Ophthalmol Ges* 98:629–634
48. Reiss G, Clifford B, Vold S, He J, Hamilton C, Dickerson J, Lane S (2019) Safety and Effectiveness of CyPass Supraciliary Micro-Stent in Primary Open-Angle Glaucoma: 5-Year Results from the COMPASS XT Study. *Am J Ophthalmol* 208:219–225
49. Resnikoff S, Pascolini D, Etya'ale D, Kocur I, Pararajasegaram R, Pokharel GP, Mariotti SP (2004) Global data on visual impairment in the year 2002. *Bull World Health Organ* 82:844–852
50. Row H (1934) OPERATION TO CONTROL GLAUCOMA: PRELIMINARY REPORT. *Arch Ophthalmol* 12:325
51. Saheb H, Ianchulev T, Ahmed IIK (2014) Optical coherence tomography of the suprachoroid after CyPass Micro-Stent implantation for the treatment of open-angle glaucoma. *Br J Ophthalmol* 98:19–23
52. Schubert HD (1996) Postsurgical hypotony: relationship to fistulization, inflammation, chorioretinal lesions, and the vitreous. *Surv Ophthalmol* 41:97–125
53. Shaarawy T, Grehn F, Sherwood M (2009) Guidelines on Design and Reporting of Glaucoma Surgical Trials. Kugler Publications, Amsterdam
54. Suñer IJ, Greenfield DS, Miller MP, Nicolela MT, Palmberg PF (1997) Hypotony Maculopathy after Filtering Surgery with Mitomycin C. *Ophthalmology* 104:207–215
55. Sung KR, Kim DY, Park SB, Kook MS (2009) Comparison of retinal nerve fiber layer thickness measured by Cirrus HD and Stratus optical coherence tomography. *Ophthalmology* 116:1264–1270, 1270.e1
56. Troncoso MU (1940) CYCLODIALYSIS WITH INSERTION OF A METAL IMPLANT IN THE TREATMENT OF GLAUCOMA: A PRELIMINARY REPORT. *Arch Ophthalmol* 23:270
57. Troncoso MU (1949) Use of Tantalum Implants for Inducing a Permanent Hypotony in Rabbits' Eyes\*. *Am J Ophthalmol* 32:499–508
58. Vold S, Ahmed IIK, Craven ER, Mattox C, Stamper R, Packer M, Brown RH, Ianchulev T (2016) Two-Year COMPASS Trial Results: Supraciliary Microstenting with Phacoemulsification in Patients with Open-Angle Glaucoma and Cataracts. *Ophthalmology* 123:2103–2112
59. Weih LM, Nanjan M, McCarty CA, Taylor HR (2001) Prevalence and predictors of open-angle glaucoma: results from the visual impairment project. *Ophthalmology* 108:1966–1972
60. Zada M, Pattamatta U, White A (2018) Modulation of Fibroblasts in Conjunctival Wound Healing. *Ophthalmology* 125:179–192

## **9. Publikationen zum CyPass-Stent**

### **a) Publikationen mit Peer-Review**

1. Höh H, Holland U, Medra A. Monozentrische, retrospektive, vergleichende Studie zur Sicherheit und Effektivität der Wundheilungsmodulation mit Bevacizumab nach kombinierter Kataraktoperation mit CyPass-Stent-Implantation: Klinische Monatsblätter für Augenheilkunde (09.2019) DOI: 10.1055/a-0972-1427
2. Medra A, Schwanengel M, Weber A, et al. Mikrochirurgische Kürzung des CyPass-Stents: Operationsverfahren der Neubrandenburger Augenklinik. Videobeitrag. Ophthalmol 2020. doi:10.1007/s00347-020-01247-7

### **b) Weitere Publikationen**

1. Höh H, Holland U, Medra A. Retrospektive, vergleichende, monozentrische Studie zur Sicherheit und Effektivität der Wundheilungsmodulation nach CyPass-Stent-Implantation mit Bevacizumab. In: Pillunat LE, Dick HB, Auffarth GU, Hrsg. 32. Kongress der Deutschsprachigen Gesellschaft für Intraokularlinsenimplantation, Interventionelle und Refraktive Chirurgie. Roßdorf: TZ Verlag & Print GmbH; 2018
2. Medra A, Höh H, Holland U. 5-Jahres-Ergebnisse nach CyPass-Stent-Implantation – Erste Interimsanalyse. In: Pillunat LE, Dick HB, Auffarth GU, Hrsg. 32. Kongress der Deutschsprachigen Gesellschaft für Intraokularlinsenimplantation, Interventionelle und Refraktive Chirurgie. Roßdorf: TZ Verlag & Print GmbH; 2018
3. Höh H, Medra A, Holland U. Der uveosklerale Abflussweg wird adressiert. In: Ophthalmologische Nachrichten. Biermann Medizin; Juni 2018; 27
4. Höh H, Medra A, Holland U. Supraciliarer Stent: Erste Langzeitergebnisse über fünf Jahre aus Neubrandenburg. In: Ophthalmologische Nachrichten. Biermann Medizin; Juli 2018; 15
5. Medra A, Höh H, Maamri A, Holland U, Brinkmann C. K. Hornhautendothel und CyPass-Stent-Position. In: Ophthalmologische Nachrichten. Biermann Medizin; März 2020; 15
6. Medra A, Schwanengel M, Weber A, Brinkmann C. K. Durchtrennung mit Mikroinstrumenten. In: Ophthalmologische Nachrichten. Biermann Medizin; Juli 2020; 21

## **10. Wissenschaftliche Vorträge zum CyPass-Stent**

1. Medra A, Höh H, Holland U. Wirksamkeit der CyPass-Stent-Implantation (5-Jahresergebnisse): 32. Kongress der DGII, Dresden (17.02.2018)
2. Medra A, Höh H, Holland U. Wirksamkeit der CyPass-Stent-Implantation (5-Jahresergebnisse): 61. Neubrandenburger Augenärztliche Fortbildung (25.04.2018)
3. Medra A, Höh H, Holland U. Wirksamkeit der CyPass-Stent-Implantation (5-Jahresergebnisse - Erste Interimsanalyse): 13. EGS-Kongress, Florenz, Italien (20.05.2018)
4. Medra A, Höh H, Maamri A, Holland U, Brinkmann C. K. Endothelzellzahl und CyPass-Stent-Position: 117. DOG-Kongress, Berlin (28.09.2019) – bester Vortrag in der Sitzung „Glaukom Chirurgie“
5. Medra A, Höh H, Maamri A, Holland U, Brinkmann C. K. Endothelzellzahl und CyPass-Stent-Position – 2. Interimsanalyse: 63. Neubrandenburger Augenärztliche Fortbildung (06.11.2019)
6. Medra A, Schwanengel M, Weber A, Brinkmann C. K. Operationsverfahren der Neubrandenburger Augenklinik bei CyPass-Stent-Kürzung: 34. Kongress der DGII, Mainz (14.02.2020)
7. Medra A. 5 Jahre später – was können wir vom CyPass für die Zukunft lernen?: 70. Tagung der Vereinigung Norddeutscher Augenärzte (05.06.2021)

## 11. Dank

An dieser Stelle möchte ich allen beteiligten Personen meinen großen Dank aussprechen, die mich bei der Bearbeitung meiner Promotion unterstützt haben.

Besonders danken möchte ich Herrn Professor Dr. med. Helmut Höh für die Möglichkeit der Durchführung der Arbeit an der Neubrandenburger Augenklinik sowie die Bereitstellung der Fragestellung zur Bearbeitung. Seine Diskussionsbereitschaft und stetige Motivation, hilfreiche Kritik, Hinweise und Vertrauen kamen mir immer zugute.

Mein besonderer Dank gilt auch Frau Ulrike Holland für die ausgezeichnete Zusammenarbeit und die enorme Hilfsbereitschaft bei der Durchführung der gesamten Patientenuntersuchungen sowie bei der statistischen Auswertung. Ihre Hinweise und Empfehlungen waren stets wegweisend. Durch die Vorarbeit und die von Ihr erstellte Datenbank wurde die retrospektive Datenerhebung deutlich erleichtert.

Außerdem möchte ich mich bei dem gesamten Studienteam der Neubrandenburger Augenklinik bedanken: das sind alle meine Kollegen und Mitarbeiter der Klinik für Augenheilkunde, die die retrospektiven Patientendaten und -befunde ausgezeichnet dokumentiert haben.

Meiner Mutter danke ich ganz besonders für ihre stetigen Motivationen und ihre Zuversicht. Meinen Brüdern und Freunden danke ich für ihre Ermutigungen während der Arbeit an dieser Doktorarbeit.

## **12. Lebenslauf**

Aus datenschutzrechtlichen Gründen wird der Lebenslauf in der elektronischen Fassung der Dissertation nicht veröffentlicht.